

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-531142  
(P2024-531142A)

(43)公表日 令和6年8月29日(2024.8.29)

|                          |                                    |                |                              |                 |                    |
|--------------------------|------------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------|--------------------|
| (51)国際特許分類               |                                    | F I            |                              | テーマコード (参考)     |                    |
| C 0 7 D 263/48 (2006.01) |                                    | C 0 7 D 263/48 |                              | C S P 4 C 0 8 6 |                    |
| A 6 1 K 31/421 (2006.01) |                                    | A 6 1 K 31/421 |                              | 4 H 0 5 0       |                    |
| A 6 1 K 31/664 (2006.01) |                                    | A 6 1 K 31/664 |                              |                 |                    |
| C 0 7 D 413/12 (2006.01) |                                    | C 0 7 D 413/12 |                              |                 |                    |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01) |                                    | A 6 1 K 31/454 |                              |                 |                    |
|                          |                                    | 審査請求           | 未請求                          | 予備審査請求          | 未請求 (全118頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号                 | 特願2024-507908(P2024-507908)        | (71)出願人        | 592017633                    |                 |                    |
| (86)(22)出願日              | 令和4年8月5日(2022.8.5)                 |                | ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ          |                 |                    |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年4月5日(2024.4.5)                 |                | ション                          |                 |                    |
| (86)国際出願番号               | PCT/US2022/074621                  |                | アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ          |                 |                    |
| (87)国際公開番号               | WO2023/019090                      |                | ストン フルーツ ストリート 5 5           |                 |                    |
| (87)国際公開日                | 令和5年2月16日(2023.2.16)               | (71)出願人        | 506115514                    |                 |                    |
| (31)優先権主張番号              | 63/231,061                         |                | ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ         |                 |                    |
| (32)優先日                  | 令和3年8月9日(2021.8.9)                 |                | ィ オブ カリフォルニア                 |                 |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | 米国(US)                             |                | The Regents of the U         |                 |                    |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA      |                | niversity of Califo          |                 |                    |
|                          | ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(   |                | rnia                         |                 |                    |
|                          | AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A   |                | アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9          |                 |                    |
|                          | T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR |                | 4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド, フ |                 |                    |
|                          | ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, |                | ランクリン ストリート 1 1 1 1, 1 2     |                 |                    |
|                          | 最終頁に続く                             |                | 番 フロア                        |                 |                    |
|                          |                                    |                | 最終頁に続く                       |                 |                    |

(54)【発明の名称】 1 2 / 1 5 - リボキシゲナーゼ阻害剤

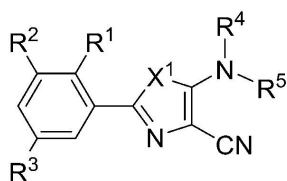
(57)【要約】  
本出願は、1 2 / 1 5 - L O X 阻害剤であるオキサゾール含有化合物またはその医薬として許容され得る塩を提供する。1 2 / 1 5 - L O X が関与する様々な容態（卒中など）を治療するためにこれらの化合物を使用する医薬組成物及び方法も提供される。  
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物

## 【化 1】



(I)

10

またはその医薬として許容され得る塩であって、式中、

X<sup>1</sup> が、O 及び S から選択され、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及び R<sup>3</sup> が、各々独立して、ハロ、CN、C<sub>1</sub>~3 アルキル、C<sub>1</sub>~3 ハロアルキル、C<sub>1</sub>~3 アルコキシ、及び C<sub>1</sub>~3 ハロアルコキシから選択され、

R<sup>4</sup> が、H、C<sub>1</sub>~3 アルキル、及び HO-C<sub>1</sub>~3 アルキレンから選択され、

R<sup>5</sup> が、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、C<sub>2</sub>~6 アルキニル、C(O)OR<sup>a1</sup>、C(O)N(R<sup>a1</sup>)<sub>2</sub>、P(=O)(OR<sup>a1</sup>)<sub>2</sub>、及び C(O)R<sup>b1</sup> から選択され、前記 C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、及び C<sub>2</sub>~6 アルキニルが各々、OR<sup>a1</sup> 及び OP(=O)(OR<sup>a1</sup>)<sub>2</sub> から選択される置換基で任意選択で置換され、

20

各 R<sup>a1</sup> が独立して、H、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>6</sub>~10 アリール、C<sub>1</sub>~6 アルキル-C<sub>6</sub>~10 アリール、及び C<sub>1</sub>~6 アルキル-C<sub>6</sub>~10 アリール-C<sub>1</sub>~6 アルキルから選択され、前記 C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>6</sub>~10 アリール、C<sub>1</sub>~6 アルキル-C<sub>6</sub>~10 アリール、及び C<sub>1</sub>~6 アルキル-C<sub>6</sub>~10 アリール-C<sub>1</sub>~6 アルキルが各々、アミノ、C<sub>1</sub>~6 アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~6 ハロアルキル)アミノ、ジ(C<sub>1</sub>~6 アルキル)アミノ、(C<sub>1</sub>~6 アルキル)(C<sub>1</sub>~6 ハロアルキル)アミノ、(C<sub>6</sub>~10 アリール)アミノ、(C<sub>6</sub>~10 アリール)(C<sub>1</sub>~6 アルキル)アミノ、(5~6 員ヘテロアリール)アミノ、(5~6 員ヘテロアリール)(C<sub>1</sub>~6 アルキル)アミノ、C<sub>6</sub>~10 アリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、及び OR<sup>a2</sup> から選択される置換基で任意選択で置換され、前記 C<sub>6</sub>~10 アリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールが各々、アミノ、C<sub>1</sub>~6 アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>~6 アルキル)アミノ、カルボキシ、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択で置換され、

30

各 R<sup>a2</sup> が独立して、H、C<sub>1</sub>~3 アルキル、C<sub>1</sub>~3 ハロアルキル、C<sub>1</sub>~3 アルコキシ-C<sub>1</sub>~3 アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>~3 アルキル、5~6 員ヘテロアリールオキシ-C<sub>1</sub>~3 アルキル、C<sub>6</sub>~10 アリール、及び 5~6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C<sub>6</sub>~10 アリール及び 5~6 員ヘテロアリールが各々、ハロ、C<sub>1</sub>~3 アルコキシ、C<sub>1</sub>~3 ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>~3 アルキル、及び C<sub>1</sub>~3 ハロアルキルから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択で置換され、かつ R<sup>b1</sup> が、アミノ、C<sub>1</sub>~6 アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>~6 アルキル)アミノ、及び少なくとも 1 個の N 原子を含む 4~7 員ヘテロシクロアルキル環から選択される置換基で任意選択で置換された C<sub>1</sub>~6 アルキルである、前記式 (I) の化合物またはその医薬として許容され得る塩。

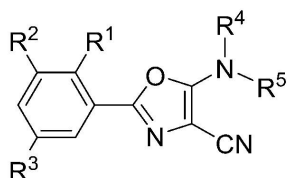
40

## 【請求項 2】

前記化合物が、式：

50

## 【化 2】



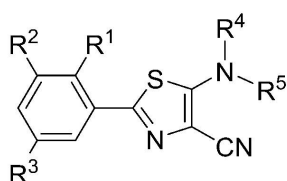
またはその医薬として許容され得る塩を有する、請求項 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 3】

前記化合物が、式：

## 【化 3】



20

またはその医薬として許容され得る塩を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及び R<sup>3</sup> が各々、ハロである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、  
R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が各々、ハロであり、かつ  
R<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub>～3 アルキル、C<sub>1</sub>～3 アルコキシ、及び C<sub>1</sub>～3 ハロアルコキシから選択される、前記化合物。

30

## 【請求項 6】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、  
R<sup>1</sup> 及び R<sup>3</sup> が各々、ハロであり、かつ  
R<sup>2</sup> が、C<sub>1</sub>～3 アルキル、C<sub>1</sub>～3 アルコキシ、及び C<sub>1</sub>～3 ハロアルキルから選択される、前記化合物。

## 【請求項 7】

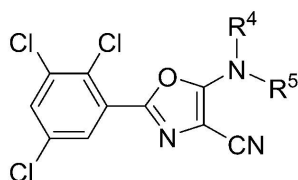
請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、  
R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が各々、ハロであり、かつ  
R<sup>3</sup> が、C<sub>1</sub>～3 アルキル、C<sub>1</sub>～3 ハロアルキル、及び CN から選択される、前記化合物。

40

## 【請求項 8】

前記化合物が、式：

## 【化 4】



50

またはその医薬として許容され得る塩を有する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^5$  が、 $C_{1\sim3}$  アルキルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^5$  が、 $OR^{a1}$  で任意選択で置換された  $C_{2\sim6}$  アルケニルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^5$  が、 $OR^{a1}$  で任意選択で置換された  $C_{2\sim6}$  アルキニルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 12】

$R^5$  が、 $OR^{a1}$  で任意選択で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物

【請求項 13】

$R^5$  が、 $OP(=O)(OR^{a1})_2$  で任意選択で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

$R^{a1}$  が H である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

$R^{a1}$  が、 $C_{6\sim10}$  アリールまたは  $OR^{a2}$  で任意選択で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 16】

$R^4$  が、H である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^5$  が、 $C(O)OR^{a1}$  である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

$R^{a1}$  が、アミノ、 $C_{1\sim6}$  アルキルアミノ、及びジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) アミノから選択される置換基で任意選択で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

$R^5$  が、 $C(O)OR^{b1}$  である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 20】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R^4$  が、H、 $C_{1\sim3}$  アルキル、及び  $HO-C_{1\sim3}$  アルキレンから選択され、かつ

$R^5$  が、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、及び  $C_{2\sim6}$  アルキニルから選択され、それらの各々が、 $OR^{a1}$  及び  $OP(=O)(OR^{a1})_2$  から選択される置換基で任意選択で置換されており、かつ

各  $R^{a1}$  が独立して、H 及び  $C_{1\sim6}$  アルキルから選択され、ここで、前記  $C_{1\sim6}$  アルキルが、 $C_{6\sim10}$  アリール及び  $OR^{a2}$  から選択される置換基で任意選択で置換された、前記化合物。

40

【請求項 21】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R^4$  が、 $C(O)OR^{a1}$  及び  $C(O)R^{b1}$  から選択され、

$R^5$  が、 $C_{1\sim3}$  アルキルであり、かつ

$R^{a1}$  が、アミノ、 $C_{1\sim6}$  アルキルアミノ、及びジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) アミノから選択される置換基で任意選択で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである、前記化合物。

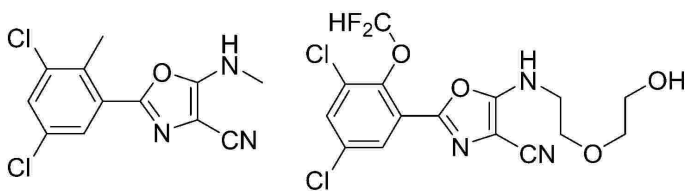
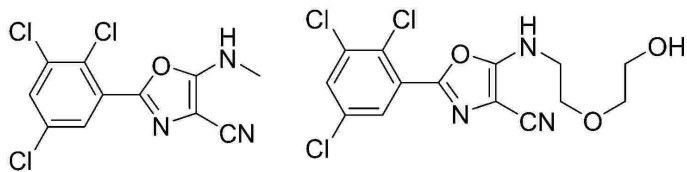
【請求項 22】

式 (I) の化合物が、以下の化合物のいずれか 1 つ、

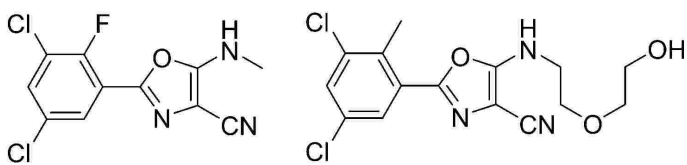
50



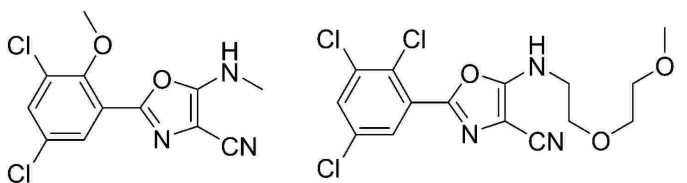
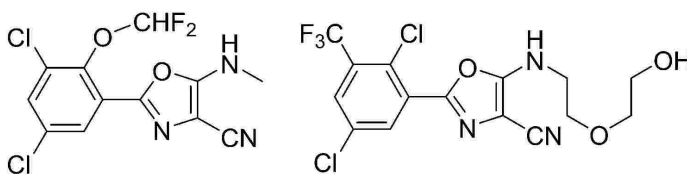
## 【化 5 - 1】



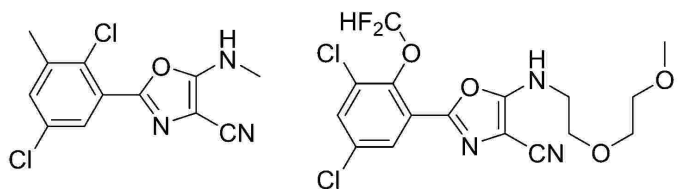
10



20



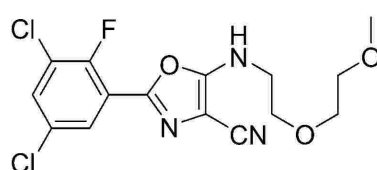
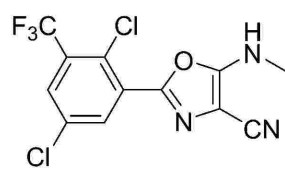
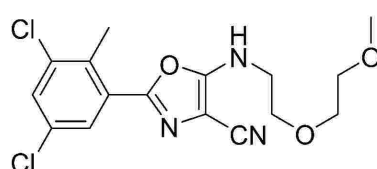
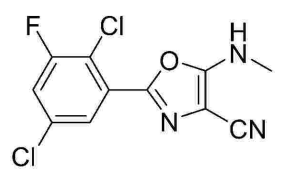
30



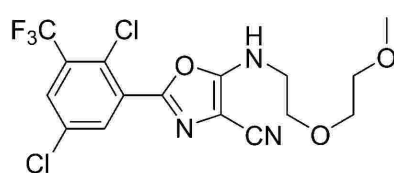
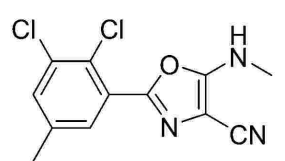
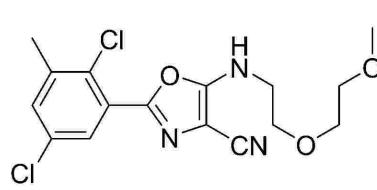
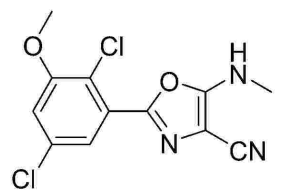
40

50

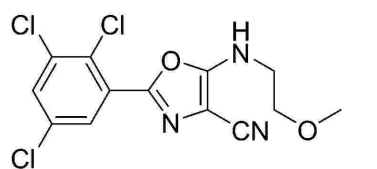
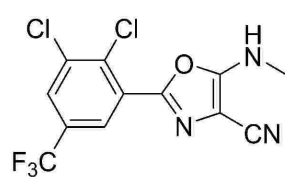
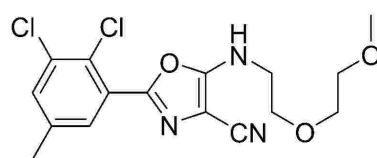
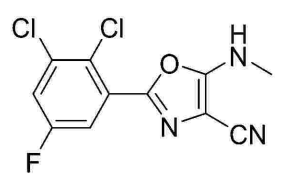
【化 5 - 2】



10



20

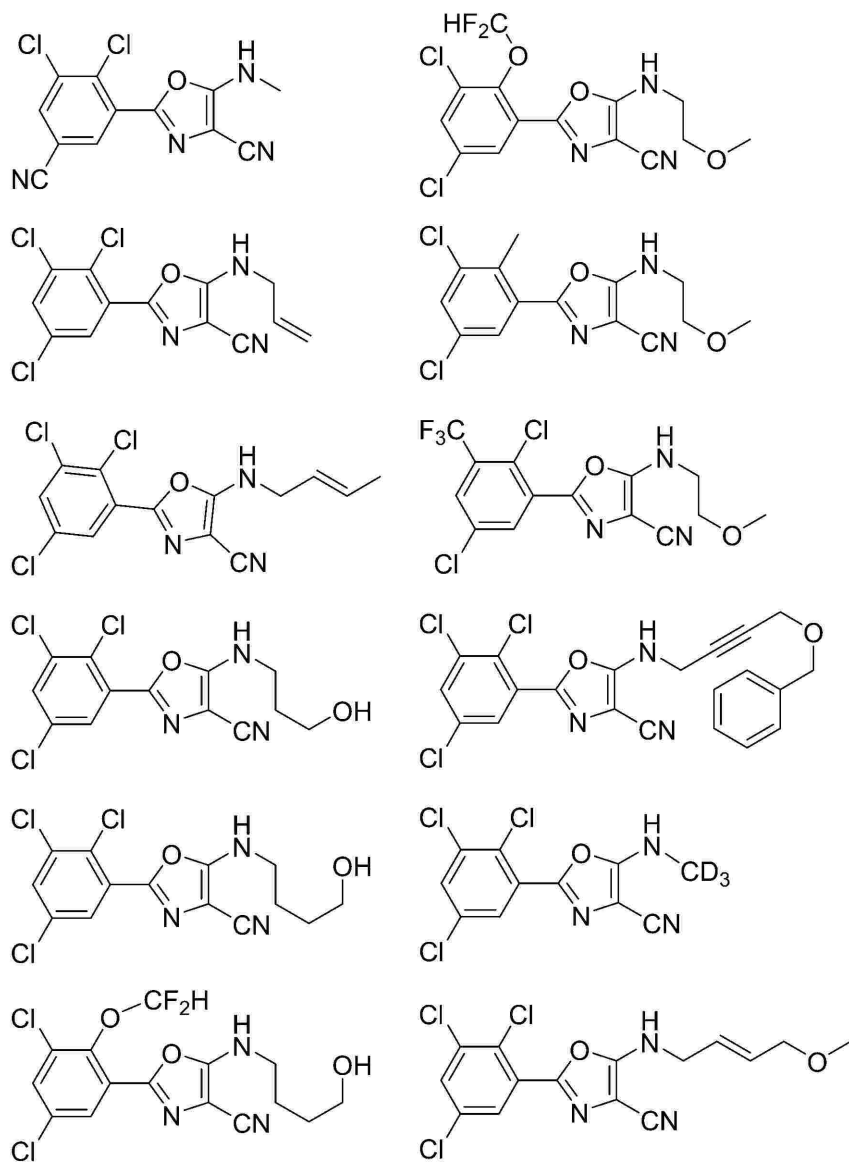


30

40

50

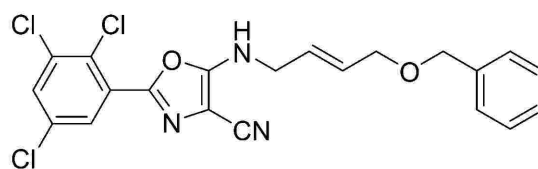
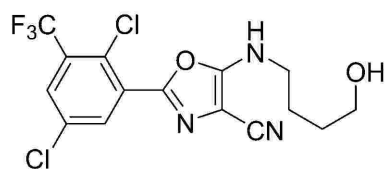
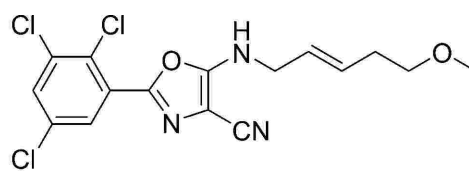
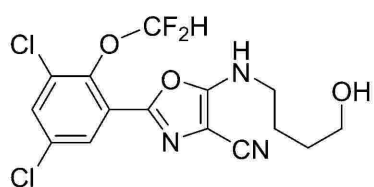
【化 5 - 3】



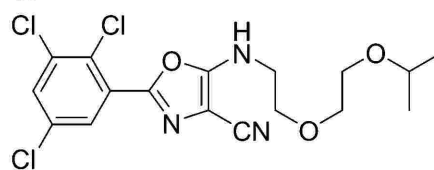
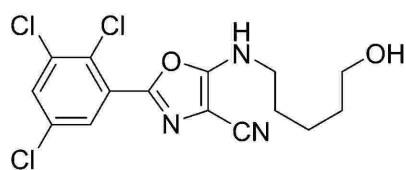
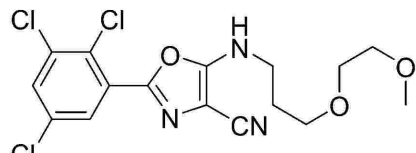
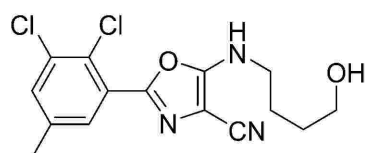
40

50

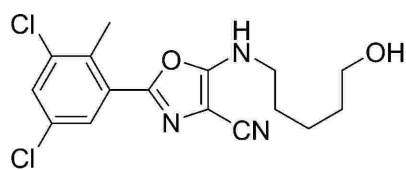
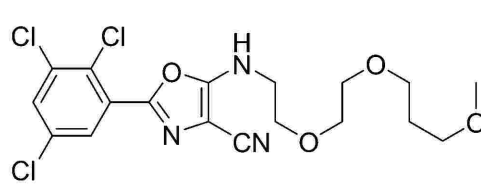
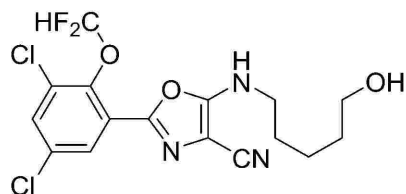
## 【化 5 - 4】



10



20

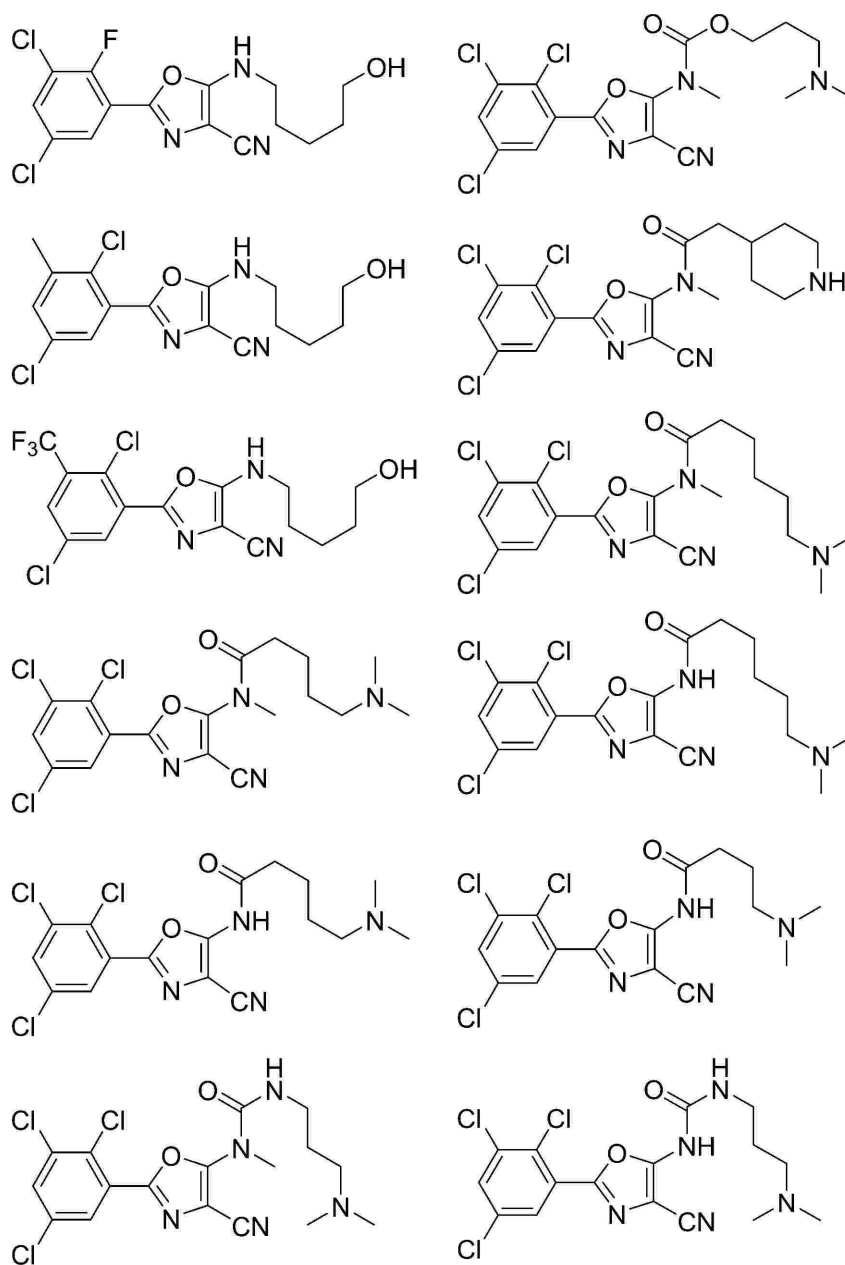


30

40

50

【化 5 - 5】



10

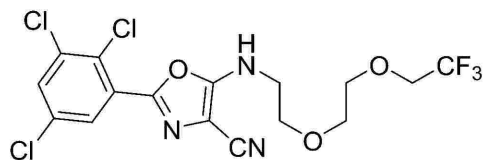
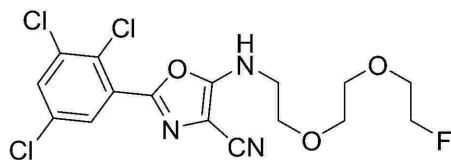
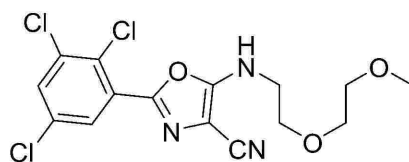
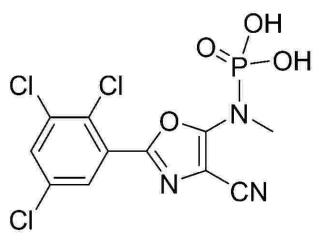
20

30

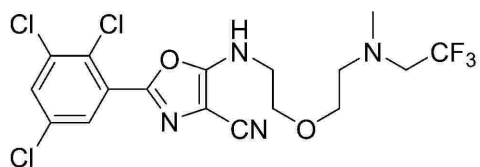
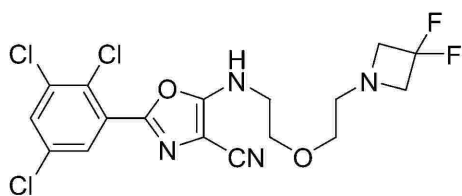
40

50

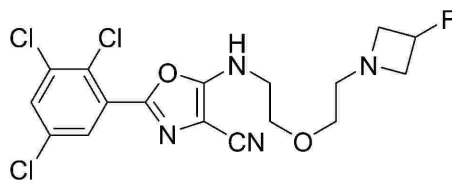
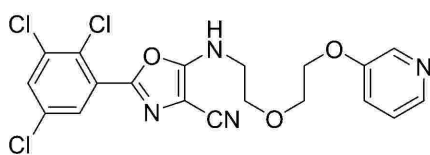
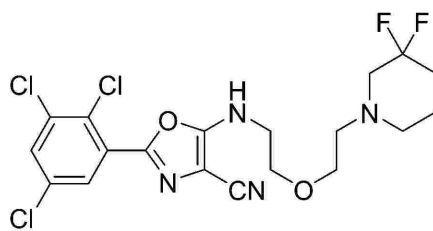
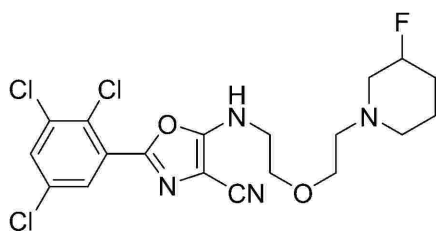
【化 5 - 6】



10



20

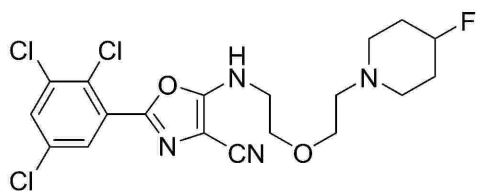
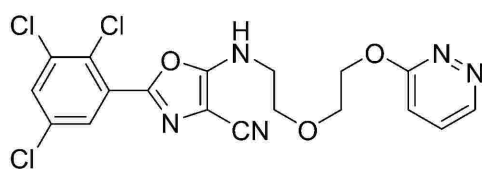
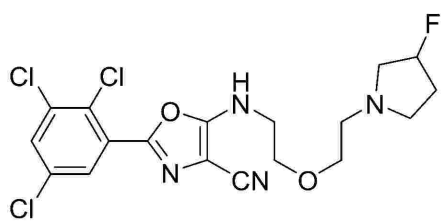


30

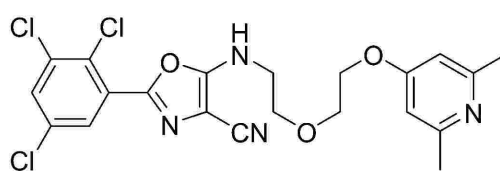
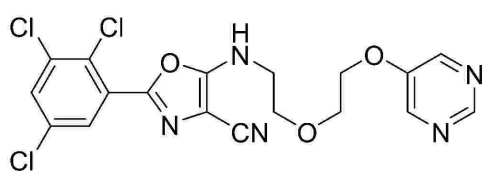
40

50

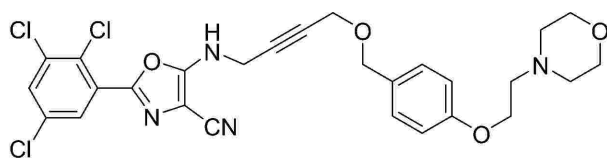
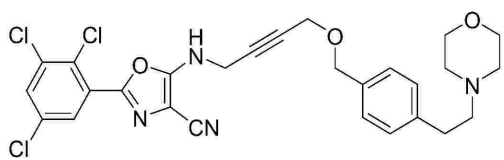
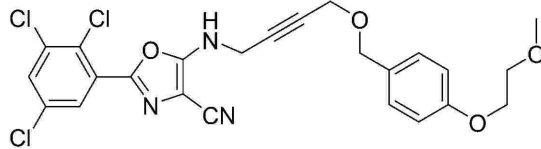
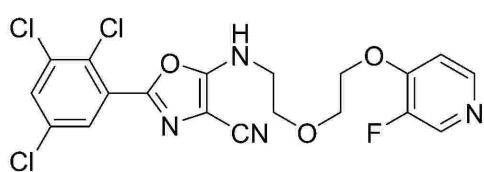
【化 5 - 7】



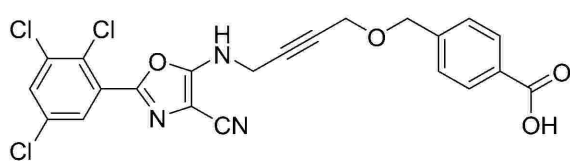
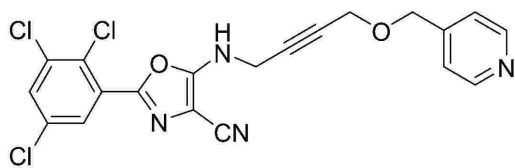
10



20



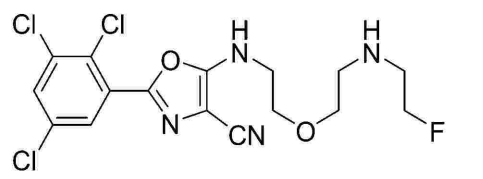
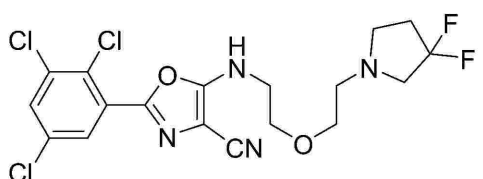
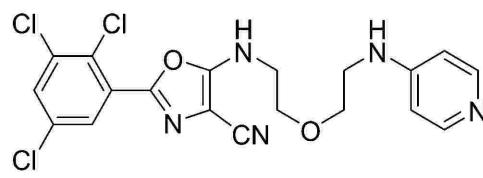
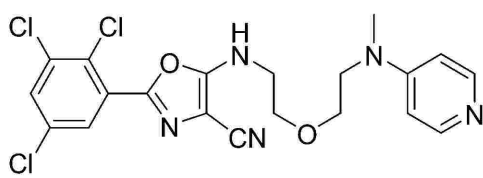
30



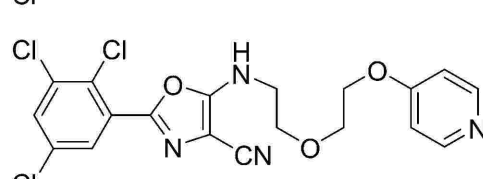
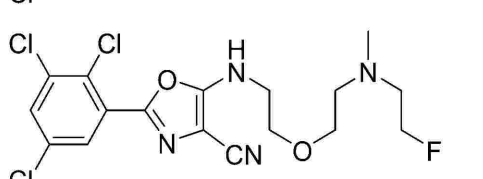
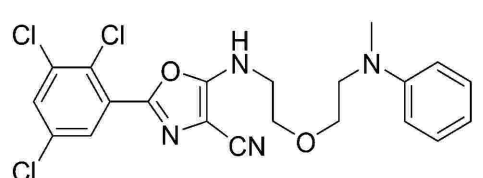
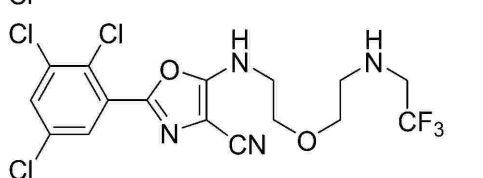
40

50

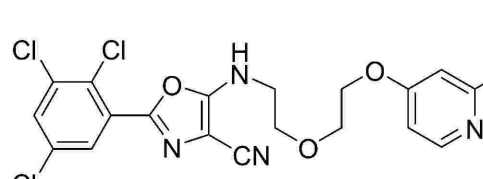
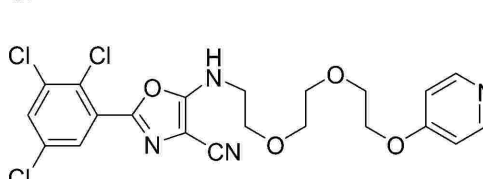
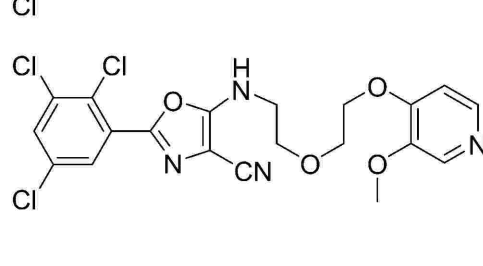
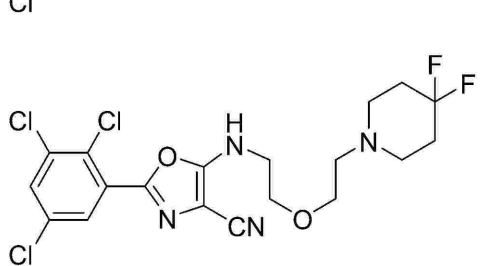
## 【化 5 - 8】



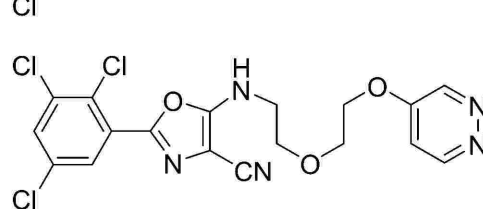
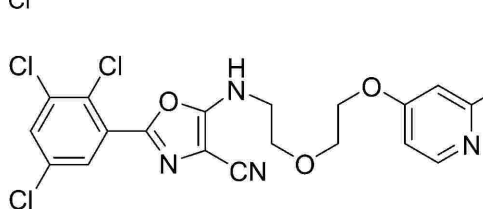
10



20



30



40

またはその医薬として許容され得る塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬として許容され得る塩と、医薬として許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

1 2 / 1 5 - リボキシゲナーゼ (LOX) が病理学的性質に関与する疾患または障害を治療または予防する方法であって、前記疾患または障害を治療または予防することを必要とする対象へ、治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、または請求項 2 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

50



## 【請求項 25】

前記疾患または障害が、卒中、糖尿病、肥満、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、脳室周囲白質軟化、蘇生時心停止、アテローム性動脈硬化症、神経変性障害または神経炎症性障害（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、または認知症）、がん、脳損傷、低酸素症または無酸素症を包含する疾患、心筋梗塞、心血管疾患、心不全（例えば、慢性または鬱血性心不全）、虚血（例えば、脳虚血、網膜虚血、心筋虚血、または術後認知機能障害）、炎症性疾患（例えば、動脈炎症、炎症性腸疾患、クローン病、腎疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、痛風、心臓炎症、関節リウマチ、骨関節炎、筋疲労、ざ瘡、皮膚炎、または乾癬）、慢性気管支炎、粘液分泌過多、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症（化学療法によって引き起こされる線維症を含む）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、成人呼吸促迫症候群、中枢神経系障害、精神障害（例えば、不安またはうつ病）、末梢性神経障害（例えば、脊髄損傷、頭部損傷、または外科的外傷）、同種組織移植片または臓器移植片の移植片拒絶反応、自己免疫障害（例えば、湿疹）、及び骨減少または骨形成を包含する障害から選択される、請求項 24 に記載の方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 優先権の主張

本出願は、2021年8月9日に出願された米国特許出願番号第63／231,061号の優先権を主張し、その全内容はこれにより参照により本明細書に援用される。

20

## 【0002】

## 連邦支援の研究または開発

本発明は、米国国立衛生研究所から与えられた助成金NS106854による米国政府の援助を受けてなされた。当該政府は、本発明において特定の権利を有する。

## 【0003】

本発明は、12／15-リポキシゲナーゼ（「12／15-LOX」）またはそれをコードするALOX15遺伝子が関与する疾患及び容態を治療または予防する上で有用な2-（2,3,5-三置換フェニル）オキサゾール化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

現在のヒト集団に影響を及ぼす致死性の高い疾患が多数存在する。例えば、卒中は、世界中での死亡率及び能力障害の主要因であり、治療及び卒中後ケアの経済コストは多額である。毎年、1400万人を超える人々が卒中の影響を受け、600万人を超える卒中患者がこの容態及び関連する合併症を原因として死亡する。

30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本開示は、少なくとも部分的に、2-（2,3,5-三置換フェニル）オキサゾール化合物が12／15-LOXを強力に阻害するという認識に基づいている。したがって、本開示の化合物は、12／15-LOXが障害（例えば、卒中）の病理学的性質に関与する種々の障害を治療または予防するのに有利に有用である。

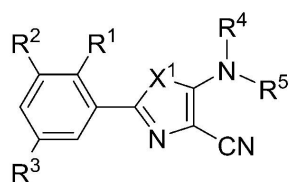
40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

1つの一般的な態様において、本開示は、式（I）の化合物、すなわち、

## 【化 1】



(I)、

またはその医薬として許容され得る塩であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $X^1$  が、本明細書に定義されるとおりである、式 (I) の化合物またはその医薬として許容され得る塩を提供する。

10

## 【0007】

別の一般的な態様において、本開示は、式 (I) の化合物またはその医薬として許容され得る塩と、医薬として許容され得る担体とを含む医薬組成物を提供する。

## 【0008】

さらに別の一般的な態様において、本開示は、12/15-リポキシゲナーゼ (12/15-LOX) が病理学的性質に関与する疾患または障害 (例えば、本明細書に記載の障害のいずれか1つ) を治療または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物のいずれか1つ、またはその医薬として許容され得る塩、またはそれを含む医薬組成物を必要とする対象へ、当該化合物のいずれか1つ、またはその医薬として供され得る塩、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

20

## 【0009】

別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語はすべて、本発明が属する分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。方法及び材料は、本出願において使用のために本明細書に記載されており、当技術分野で公知の他の適切な方法及び材料も使用することができる。材料、方法、及び例は、例示に過ぎず、限定的であることは意図されない。本明細書で言及される公表物、特許出願、特許、配列、データベース入力物、及び他の参考文献はすべて、参照によってその全体が組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。

30

## 【0010】

本出願の他の特徴及び利点は、以下の発明を実施するための形態及び図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0011】

【図1】プロドラッグ化合物 51、52、53 からそれらの親化合物 22、1、及び 1 へのそれぞれのインビボ転化を示す化学スキームを含む。

【図2】化合物 1 が雄マウス及び雌マウスの両方において有意な防御を提供し、腹腔内に投与したときに 24 時間での梗塞サイズをそれぞれ 33.4% 及び 37.2% 低減させたことを示す棒グラフを含む。

40

【図3】重水素化化合物 44 が化合物 1 と比較して同様の有効性を有することを示す棒グラフを含む。

【図4】化合物 32 が 31.8% の梗塞サイズ低減につながることを示す棒グラフを含む。

【図5】静脈内送達後の化合物 52 の有効性を示す棒グラフを含む。化合物 52 を 50% のカプチゾールに溶解し、再灌流直後に 40 mg/kg の投薬量で静脈内に注入した。24 時間で 31.7% の梗塞サイズの低減があり、 $p < 0.01$  であった。

【図6】静脈内送達後の化合物 1 の有効性を示す棒グラフを含む。化合物 1 を 10% のソルトール/90% の PEG 400 に溶解し、再灌流の 2 時間後に 40 mg/kg の投薬量で静脈内注入した。24 時間で 34.1% の梗塞サイズの低減があった。 $n = 8$  / 群、 $p$

50

< 0.01。

【図7】化合物1を再灌流の2時間後に20mg/kgで静脈内投与した後のマウスにおける梗塞サイズの低減を示す棒グラフを含む。で。

【図8A】化合物1を再灌流の2時間後に40mg/kg投与した後のマウスについてのガルシアスコアを示す線プロットを含む。卒中の4週間後に、ビヒクル処置と比較して68.5%改善した ( $p < 0.01$ )。

【図8B】化合物1を再灌流の2時間後に40mg/kgで投与した後のマウスについてのコーナー試験の結果を示す線プロットを含む。卒中の4週間後に、ビヒクル処置と比較して75.4%改善した ( $p < 0.0001$ )。

【図8C】化合物1を再灌流の2時間後に40mg/kg投与した後のマウスについてのフットフォルト試験 (foot fault test) の結果を示す線プロットを含む。卒中の4週間後に、ビヒクル処置と比較して77.0%改善した ( $p < 0.0001$ )。

10

【図8D】化合物1を再灌流の2時間後に40mg/kgで投与した後のマウスについてのテープ除去試験の結果を示す線プロットを含む。卒中の4週間後に、ビヒクル処置と比較して93.3%改善した ( $p < 0.01$ )。

【発明を実施するための形態】

【0012】

リポキシゲナーゼは、アラキドン酸 (AA) 及び関連する多価不飽和脂肪酸を酸化させることができる大きな酵素ファミリーを形成する。ヒトにおいて、12/15-LOXに加えて、他のメンバーには、5-LOX、血小板型-12-LOX (「P-12-LOX」)、12(R)-LOX、表皮LOX-3、及び15-LOX-2がある。リポキシゲナーゼ酵素の命名法は、酵素の助けを借りて酸化するAA中の炭素原子に部分的に基づいている。同様に、12/15-LOXは、AAのC12炭素及びC15炭素の両方を酸化させ、それぞれ12-または15-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸 (12-または15-HPETE) を形成することができる。12/15-LOX及びその代謝産物を含むリポキシゲナーゼは、多くの疾病状態に状態に関与する。

20

【0013】

本開示は、2-(2,3,5-三置換フェニル)オキサゾール構造部分を含有する化合物を提供する。これらの化合物は、12/15-LOXと関係する病理学的容態を治療または予防する上で有用である。当該化合物及び当該12/15-LOX関係容態の特定の実施形態は、本開示に記載されている。医薬組成物、剤形、及び併用治療も記載されている。

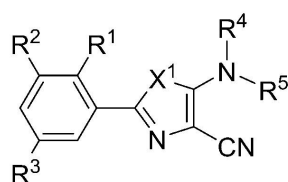
30

【0014】

治療用化合物

いくつかの実施形態において、本開示は、式(I)の化合物、すなわち、

【化2】



(I)、

40

またはその医薬として許容され得る塩であって、式中、

X<sup>1</sup>が、O及びSから選択され、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>が各々独立して、ハロ、CN、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>ハロアルコキシから選択され、

R<sup>4</sup>が、H、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、及びHO-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキレンから選択され、

50

$R^5$  が、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $C(O)N(R^{a1})_2$ 、 $P(=O)(OR^{a1})_2$ 、及び  $C(O)R^{b1}$  から選択され、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、及び  $C_2 \sim 6$  アルキニルが各々、 $OR^{a1}$  及び  $OP(=O)(OR^{a1})_2$  から選択される置換基で任意選択で置換され、

各  $R^{a1}$  が独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_1 \sim 6$  アルキル- $C_6 \sim 10$  アリール、及び  $C_1 \sim 6$  アルキル- $C_6 \sim 10$  アリール- $C_1 \sim 6$  アルキルから選択され、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_1 \sim 6$  アルキル- $C_6 \sim 10$  アリール、及び  $C_1 \sim 6$  アルキル- $C_6 \sim 10$  アリール- $C_1 \sim 6$  アルキルが各々、アミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、( $C_1 \sim 6$  ハロアルキル)アミノ、ジ( $C_1 \sim 6$  アルキル)アミノ、( $C_1 \sim 6$  アルキル)( $C_1 \sim 6$  ハロアルキル)アミノ、( $C_6 \sim 10$  アリール)アミノ、( $C_6 \sim 10$  アリール)( $C_1 \sim 6$  アルキル)アミノ、(5~6員ヘテロアリール)アミノ、(5~6員ヘテロアリール)( $C_1 \sim 6$  アルキル)アミノ、 $C_6 \sim 10$  アリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及び  $OR^{a2}$  から選択される置換基で任意選択で置換され、前記  $C_6 \sim 10$  アリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6員ヘテロアリールが各々、アミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、ジ( $C_1 \sim 6$  アルキル)アミノ、カルボキシ、及びハロから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択で置換され、

各  $R^{a2}$  が独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_1 \sim 3$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ- $C_1 \sim 3$  アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$  アルキル、5~6員ヘテロアリールオキシ- $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、及び 5~6員ヘテロアリールから選択され、前記  $C_6 \sim 10$  アリール及び 5~6員ヘテロアリールが各々、ハロ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、 $C_1 \sim 3$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$  アルキル、及び  $C_1 \sim 3$  ハロアルキルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択で置換され、かつ  $R^{b1}$  が、アミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、ジ( $C_1 \sim 6$  アルキル)アミノ、及び少なくとも1つのN原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環から選択される置換基で任意選択で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩を提供する。

【0015】

いくつかの実施形態において、 $X^1$  は、 $O$  である。

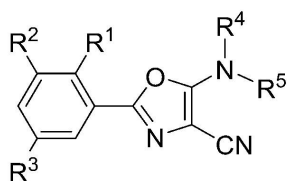
【0016】

いくつかの実施形態において、 $X^1$  は、 $S$  である。

【0017】

いくつかの実施形態において、当該化合物は、式：

【化3】



またはその医薬として許容され得る塩を有する。

【0018】

いくつかの実施形態において、当該化合物は、式：

10

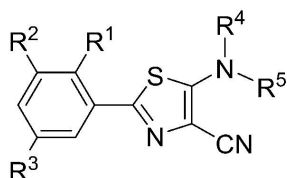
20

30

40

50

## 【化 4】



またはその医薬として許容され得る塩を有する。

10

## 【0019】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、ハロである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、CNである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキルである。

## 【0020】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、ハロである。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、CNである。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキルである。

## 【0021】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、ハロである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、CNである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキルである。

20

## 【0022】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は各々、ハロである。

## 【0023】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ 及び $R^3$ は各々、ハロであり、かつ $R^1$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシから選択される。

## 【0024】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 及び $R^3$ は各々、ハロであり、かつ $R^2$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される。

30

## 【0025】

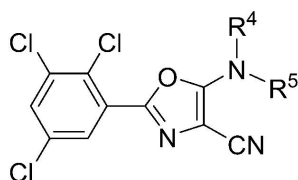
いくつかの実施形態において、 $R^1$ 及び $R^2$ は各々、ハロであり、かつ $R^3$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及びCNから選択される。

## 【0026】

いくつかの実施形態において、当該化合物は、式：

40

## 【化 5】



またはその医薬として許容され得る塩を有する。

50

【0027】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0028】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $OR^{a1}$ で任意選択で置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルである。

【0029】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $OR^{a1}$ で任意選択で置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0030】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $OR^{a1}$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

10

【0031】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $OP(=O)(OR^{a1})_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0032】

いくつかの実施形態において、 $R^{a1}$ は、 $H$ である。

【0033】

いくつかの実施形態において、 $R^{a1}$ は、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは $OR^{a2}$ で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0034】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ は、 $H$ である。

20

【0035】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $C(O)OR^{a1}$ である。

【0036】

いくつかの実施形態において、 $R^{a1}$ は、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ( $C_1 \sim 6$ アルキル)アミノから選択される置換基で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0037】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、 $C(O)R^{b1}$ である。

【0038】

いくつかの実施形態において、  
 $R^4$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $HO-C_1 \sim 3$ アルキレンから選択され、かつ  
 $R^5$ は、各々が $OR^{a1}$ 及び $OP(=O)(OR^{a1})_2$ から選択される置換基で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択され、かつ  
各 $R^{a1}$ は独立して、 $H$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_6 \sim 10$ アリール及び $OR^{a2}$ から選択される置換基で任意選択で置換されている。

30

【0039】

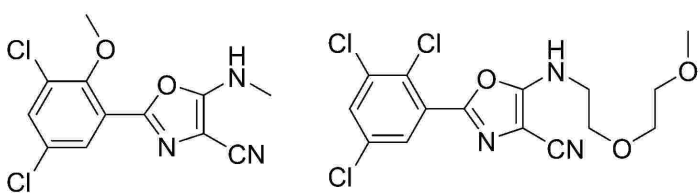
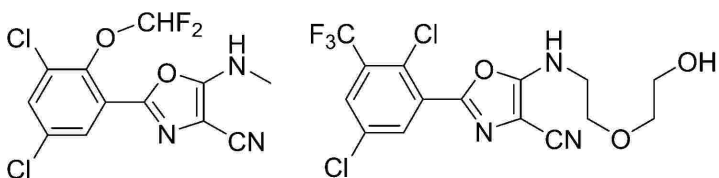
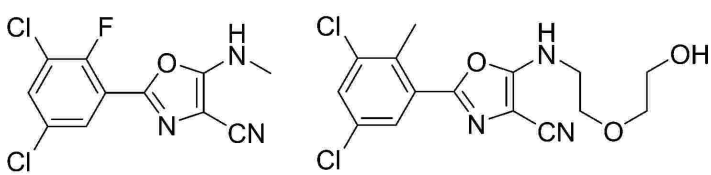
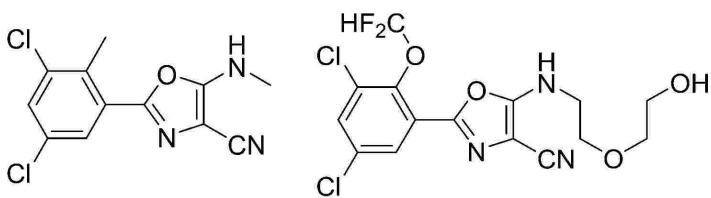
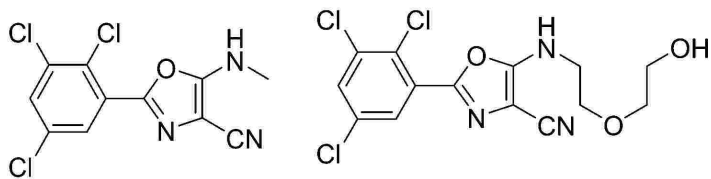
いくつかの実施形態において、  
 $R^4$ は、 $C(O)OR^{a1}$ 及び $C(O)R^{b1}$ から選択され、  
 $R^5$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、かつ  
 $R^{a1}$ は、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ( $C_1 \sim 6$ アルキル)アミノから選択される置換基で任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

40

【0040】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の化合物のいずれか1つ、

## 【化 6 - 1】



10

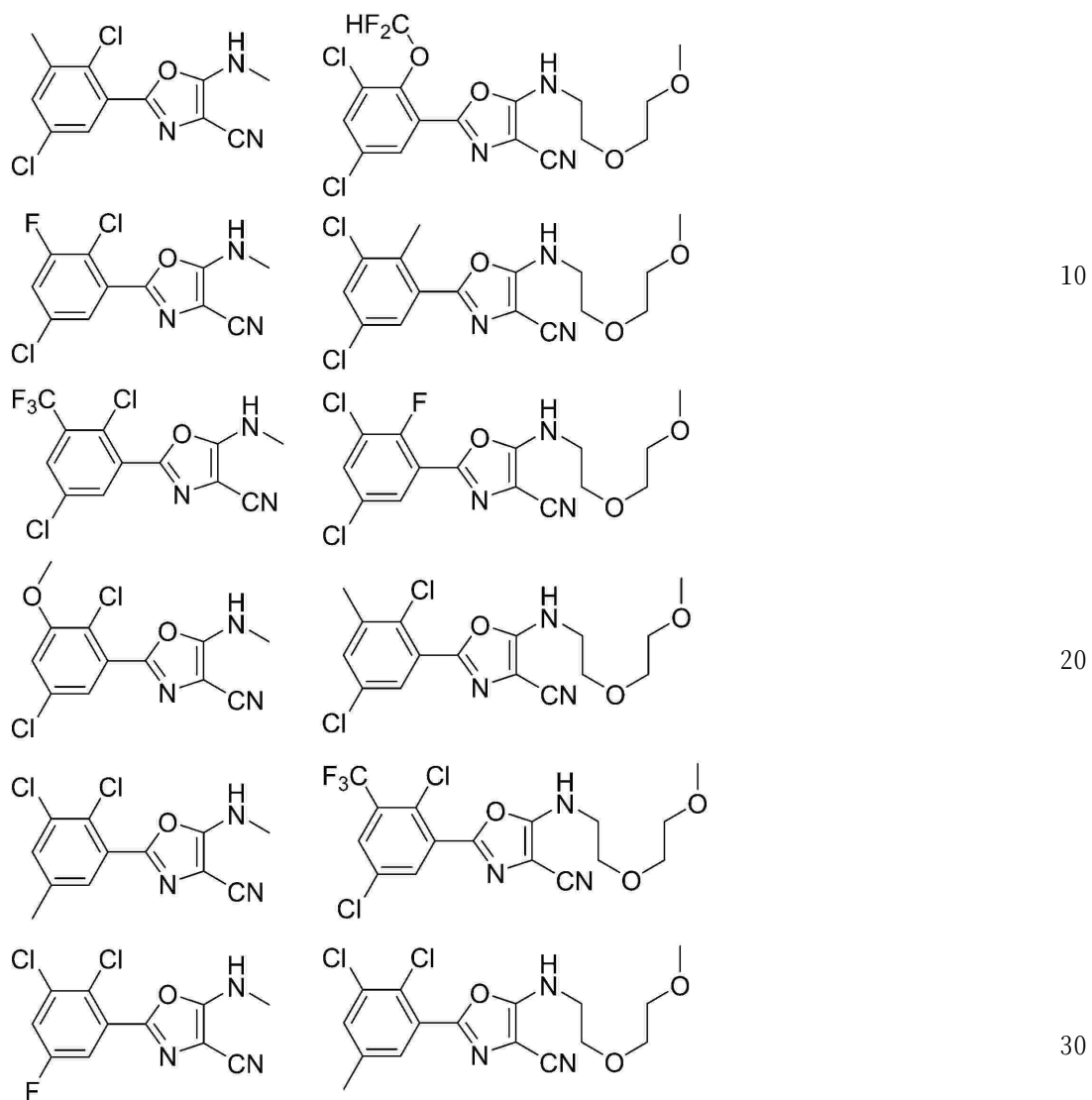
20

30

40

50

## 【化 6 - 2】

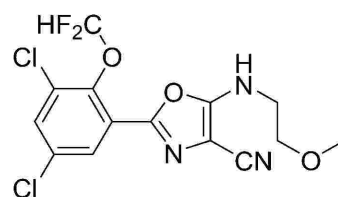
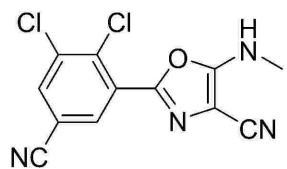
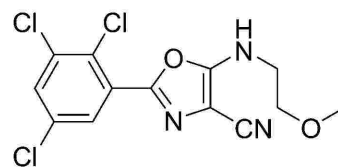
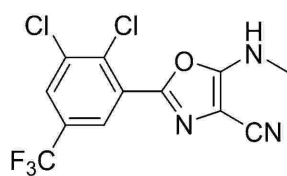


40

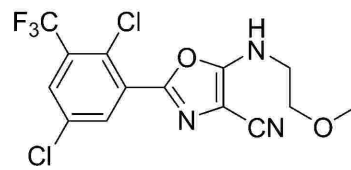
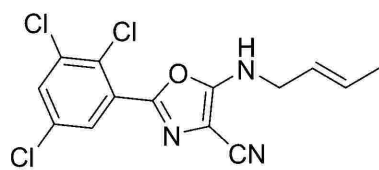
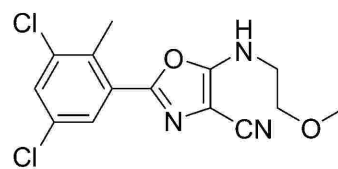
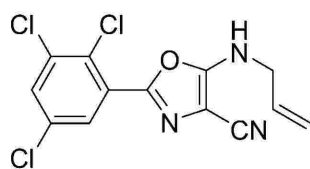
50



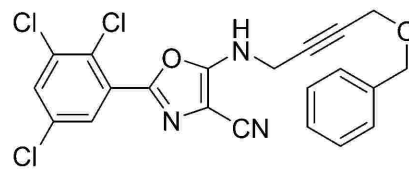
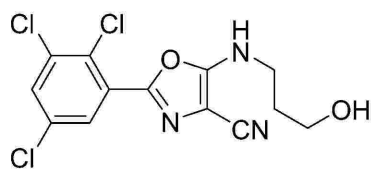
## 【化 6 - 3】



10



20

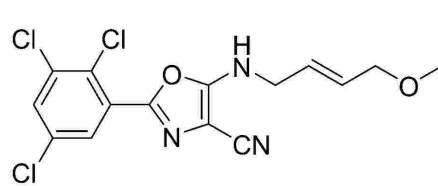
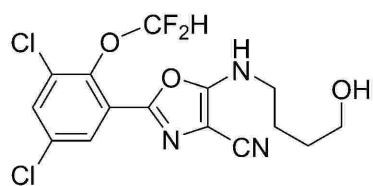
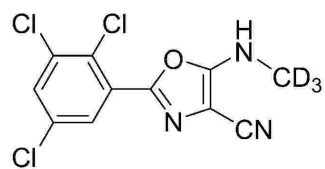
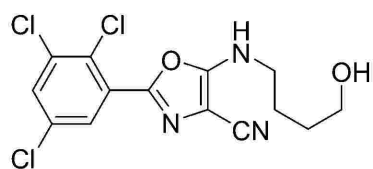


30

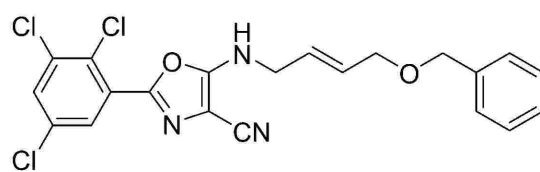
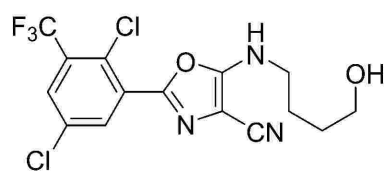
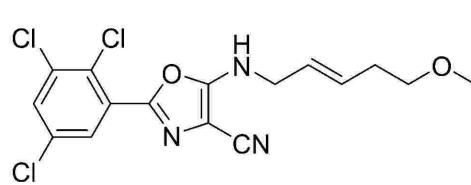
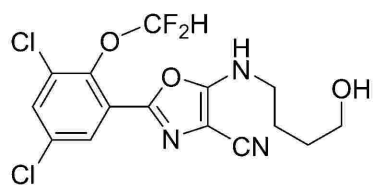
40

50

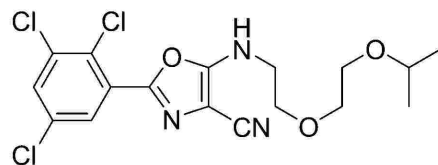
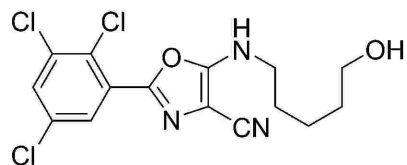
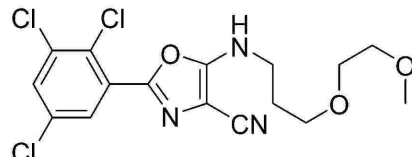
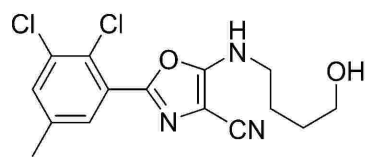
## 【化 6 - 4】



10



20

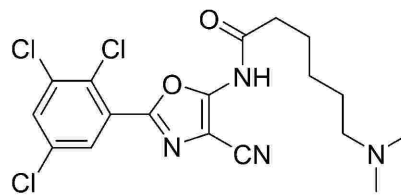
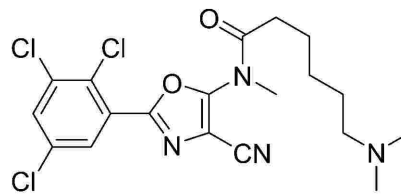
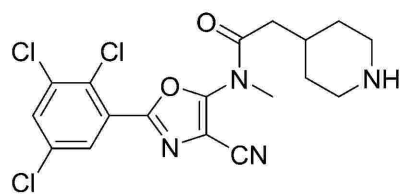
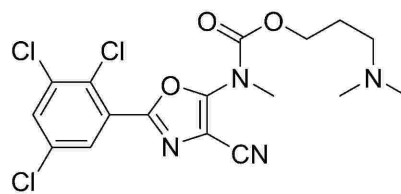
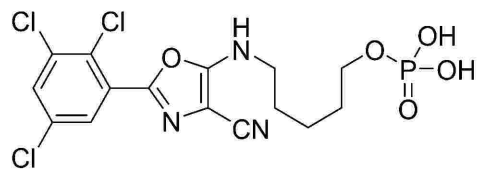
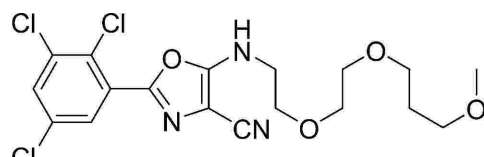
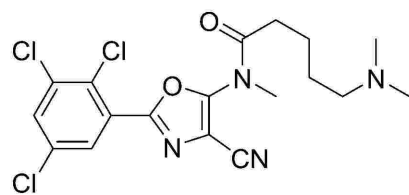
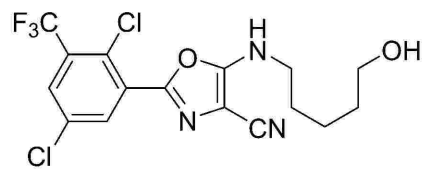
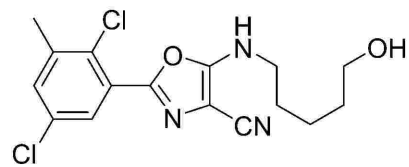
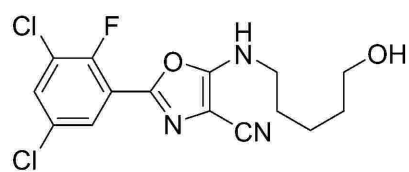
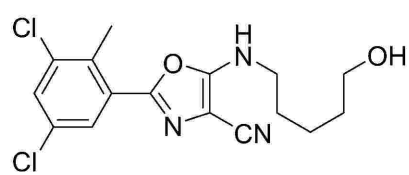
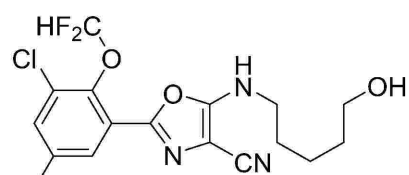


30

40

50

【化 6 - 5】



10

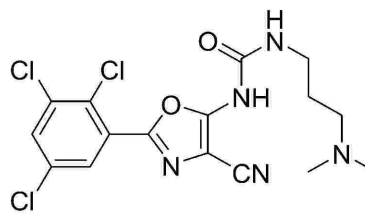
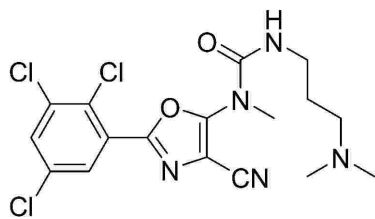
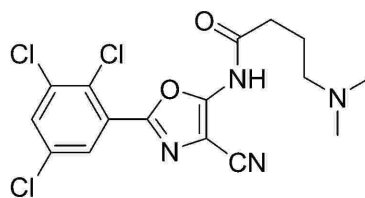
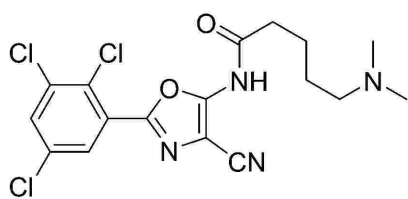
20

30

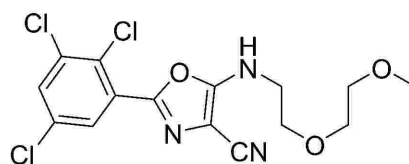
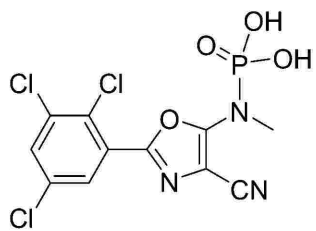
40

50

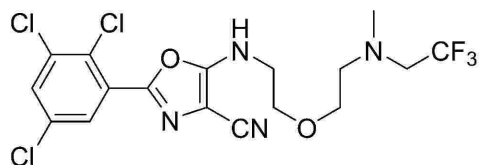
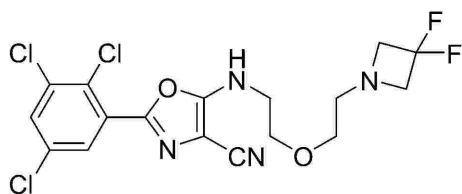
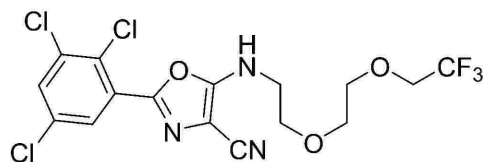
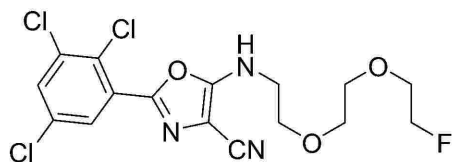
## 【化 6 - 6】



10



20

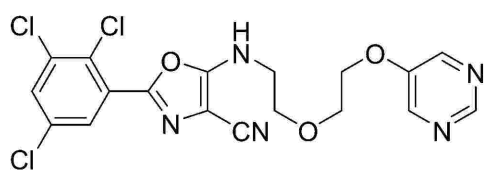
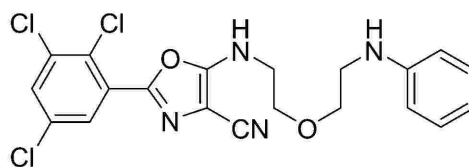
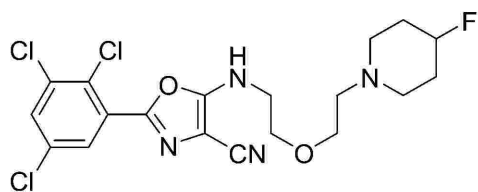
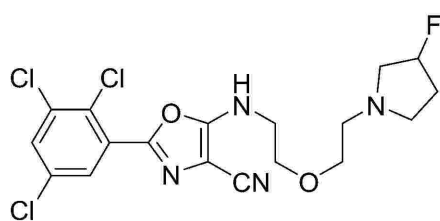
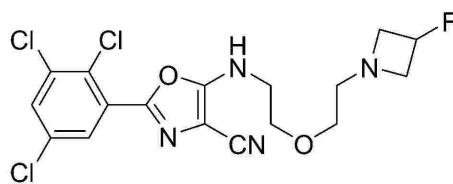
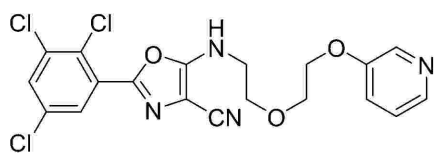
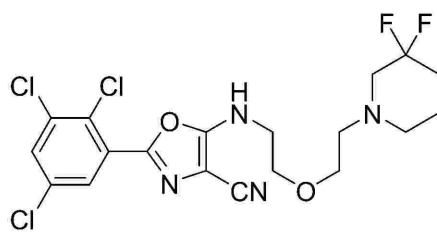
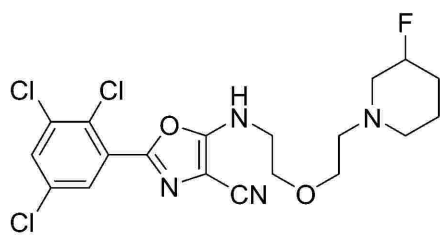


30

40

50

【化 6 - 7】



10

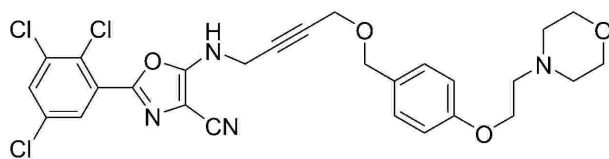
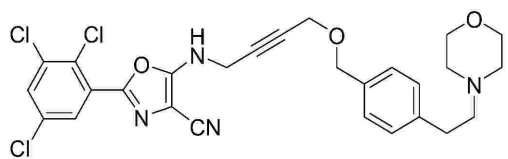
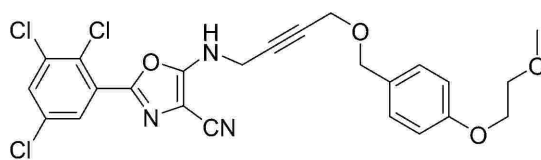
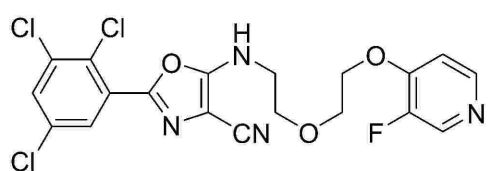
20

30

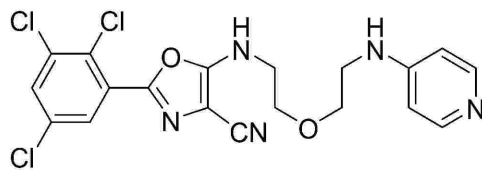
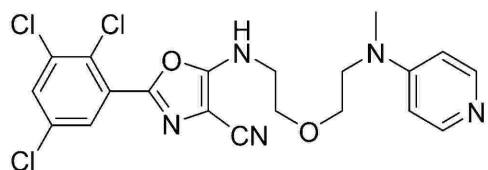
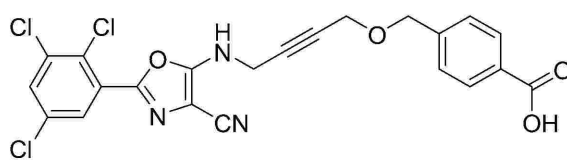
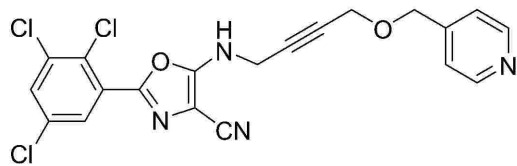
40

50

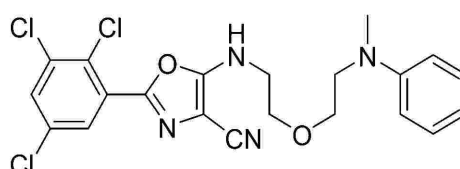
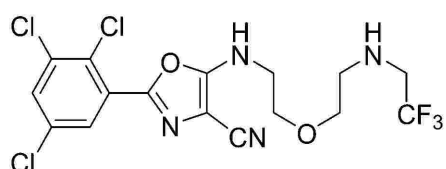
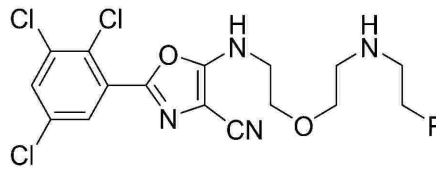
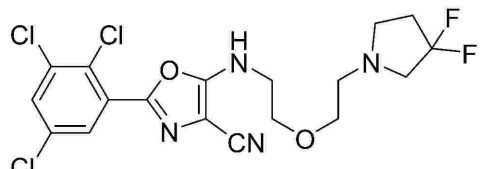
## 【化 6 - 8】



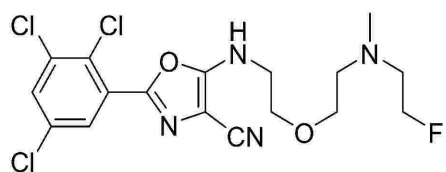
10



20



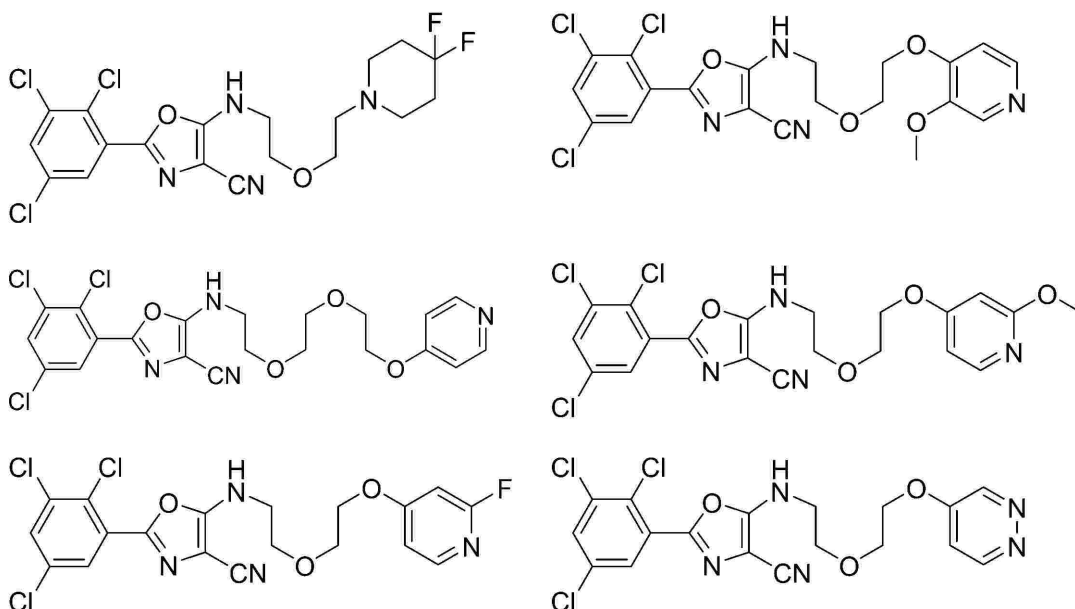
30



40

50

## 【化 6 - 9】



10

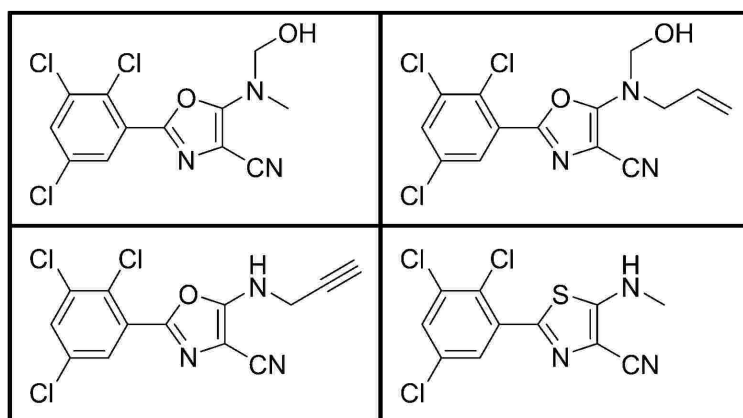
20

またはその医薬として許容され得る塩から選択される。

## 【 0 0 4 1】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、以下の化合物のいずれか 1 つ、

## 【化 7】



30

またはその医薬として許容され得る塩から選択される。

## 【 0 0 4 2】

医薬として許容され得る塩

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物の塩は、酸と当該化合物のアミノ官能基などの塩基性基との間、または塩基と当該化合物のカルボキシル官能基などの酸性基との間に形成される。別の実施形態によれば、当該化合物は、医薬として許容され得る酸付加塩である。

## 【 0 0 4 3】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物の医薬として許容され得る塩を形成するために一般に採用される酸としては、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸などの無機酸、ならびにパラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸

40

50

、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラブプロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸及び酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸及び有機酸がある。したがって、かかる医薬として許容され得る塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオアート、ヘキシン-1, 6-ジオアート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩及び他の塩がある。一実施形態において、医薬として許容され得る酸付加塩としては、塩酸及び臭化水素酸などの鉱酸で形成されたもの、特にマレイン酸などの有機酸で形成されたものがある。

10

#### 【0044】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の医薬として許容され得る塩を形成するために一般に採用される塩基としては、ナトリウム、カリウム、及びリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウム及び亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、及び非置換またはヒドロキシ置換されたモノ-、ジ-、もしくはトリ-アルキルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機アミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンなどのモノ-、ビス-、またはトリ-(2-OH-(C1~C6)-アルキルアミン)；N-メチル-D-グルカミン；モルホリン；チオモルホリン；ピペリジン；ピロリジン；ならびにアルギニン、リジンなどのアミノ酸などがある。

20

30

#### 【0045】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩は、実質的に単離される。

#### 【0046】

##### 使用の方法

本開示の化合物は、12/15-LOXを有利にかつ強力に阻害する。かかるものとして、いくつかの実施形態において、本開示は、細胞において12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)を阻害する方法であって、対象の細胞を、有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容され得る塩と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、細胞は、インビトロ、インビボ、またはエクスピボで接触する。いくつかの実施形態において、本開示は、対象の細胞において12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)を阻害する方法であって、対象へ、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む、方法を提供する。

40

#### 【0047】

いくつかの実施形態において、本開示は、12/15-リポキシゲナーゼ(LOX)が病理学的性質に関与する疾患または障害を治療または予防する方法であって、(例えば、当該疾患を治療または予防することを必要とする)対象へ、治療有効量の本開示の化合物のいずれか1つまたはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む方法を提供する。かかる疾患または障害の例としては、12/15-LOXの活性によって悪化する容態、及びまたその進行が12/15-LOXの活性と関連する容態がある。いかなる理論

50



によっても縛られることなく、かかる容態は、本開示の化合物によって12/15-LOXを阻害することによって、対象において治療上処置することができると考えられている。対象における上述の疾患または障害を治療または予防する必要性が、医師によって対象を疾患または障害と診断することに基づくとき、対象は「それを必要とする」（すなわち、治療を必要とする）」といわれる。対象を診断するための診断方法は、熟練医には直ちに明らかであろう。かかる方法としては、例えば、目視観察、病歴の研究、及び身体的診察、ならびに種々の撮像技術及び実験室での試験がある。例えば、卒中、脳損傷、または虚血性事象は、ニューロイメージング（例えば、磁気共鳴イメージング、コンピュータ断層撮影法、拡散光イメージング、事象関連光信号、脳磁図法、陽電子放射型断層撮影法、または単光子放射型コンピュータ断層撮影法）の助けを借りて診断することができる。

10

【0048】

数多くの科学的公表物は、12/15-LOXが、糖尿病性網膜症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、卒中、糖尿病、肥満、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、脳室周囲白質軟化、蘇生時心停止、アテローム性動脈硬化症、神経変性障害または神経炎症性障害（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、または認知症）、がん、脳損傷、低酸素症または無酸素症を包含する疾患、心筋梗塞、心血管疾患、心不全（例えば、慢性または鬱血性心不全）、虚血（例えば、脳虚血、網膜虚血、心筋虚血、または術後認知機能障害）、炎症性疾患（例えば、動脈炎症、炎症性腸疾患、クローン病、腎疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、痛風、心肺炎症、関節リウマチ、骨関節炎、筋疲労、ざ瘡、皮膚炎、または乾癬）、慢性気管支炎、粘液分泌過多、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症（化学療法によって引き起こされる線維症を含む）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、成人呼吸促迫症候群、中枢神経系障害、精神障害（例えば、不安またはうつ病）、末梢性神経障害（例えば、脊髄損傷、頭部損傷、または外科的外傷）、同種組織移植片または臓器移植片の移植片拒絶反応、自己免疫障害（例えば、湿疹）、及び骨減少または骨形成を包含する障害から選択される疾患または容態の病理学的性質に関連しているという信用できる証拠を提供している。

20

【0049】

いくつかの実施形態において、本開示は、卒中を治療する方法であって、（例えば、卒中を治療する必要性のある）対象へ、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む方法を提供する。卒中は、脳への血流が乱されたときに起こる急性神経障害である。2種類の卒中がある。1つは急性虚血性脳卒中（AIS）と呼ばれており、血流の遮断による。AISは、急性梗塞の証拠を伴う、局所性の脳、脊髄、または網膜の虚血によって引き起こされる神経機能障害の発作である。血流遮断には少なくとも4つの異なる原因がある。すなわち、（1）血管内の凝血塊、（2）脳から血液を排出する硬膜静脈洞内の凝血塊、（3）血管を閉塞させる塞栓、または（4）血圧の突然の低下、である。患者が初期損傷から生き残った場合、卒中症状は24時間を超えて持続する可能性があり、しばしば持続する。他の種類の卒中は、出血性脳卒中と呼ばれ、これは、破裂して周囲の脳組織内へ出血する脆弱血管によって引き起こされる。一過性脳虚血発作（TIA）は、AISに似た容態であり、脳の一部への血流の一時的な中断は、脳機能の障害をもたらすが、必ずしも脳組織損傷をもたらさない。いかなる理論によっても縛られることなく、LOX酵素によってAA代謝産物を生成することを含む酸化ストレスは、卒中などの虚血性疾患の病理学的性質に寄与すると考えられる。数多くの科学論文は、卒中の間及び卒中後のニューロン及び脳血管系における12/15-LOX活性の上昇を証明している。いかなる理論によっても縛られることなく、LOX阻害化合物は、tPAの注入後に、梗塞サイズ、漏出または血液脳関門及び浮腫の形成、ならびに出血性形質転換を低減すると考えられる。いくつかの実施形態において、本開示は、卒中（例えば、虚血性脳卒中）の症状を改善する方法を提供する。かかる症状の適切な例としては、特に身体の片側のみでの顔、腕、または脚における突然のしびれ感、刺痛、衰弱、または動きの喪失；突然の視覚変化；突然の発話困難；突然の混乱または単純な陳述の理解困難；歩行または平衡感覚に伴う突然の問題、及び過去の頭痛とは異なる突然の重度の頭痛が

30

40

50

ある。他の例としては、永続性の限局性虚血における梗塞サイズの低減があり得る。

【0050】

さらに、卒中に関して、本開示の阻害剤は、(i) 救急におけるまたは病院到着後の独立型治療として；(ii) tPAとの併用で、急性卒中の治療のために米国食品医薬品局によって現在承認されている唯一の薬物として；(iii) スtent回収器による血管内治療との併用で、神経保護を提供し、血管系を保護することとして、使用することができる。当該化合物はまた、卒中の出血の形態、例えば、クモ膜下出血(SAH)を治療するために使用することもできる。当該化合物は、経口で、または非経口的な送達によって、例えば、静脈内注射／注入を経て投与され得る。同様の事柄において、当該化合物は、糖尿病、糖尿病性網膜症、肝疾患、及びがんなどの他の虚血性及び／またはリポキシゲナーゼ関連疾患を治療するために対象へ投与することができる。

10

【0051】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される12／15-LOX阻害剤は、出血性変化を伴う卒中を治療するために使用することができる。出血性変化とは、虚血の領域内で発生する出血を指す。例えば、経口抗凝固剤を服薬して卒中を発症する対象は、本明細書に開示される12／15-LOX阻害剤で治療することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される12／15-LOX阻害剤は、tPAに対するアジュバントとして投与することができる。卒中の治療のために、本開示において提供される12／15-LOX阻害剤は、卒中の早期相の間にまたは卒中の(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより長い)日後に投与され、卒中の回復を支援することができる。

20

【0052】

いくつかの実施形態において、本開示は、脳室周囲白質軟化(PVL)を治療する方法であって、PVLを治療することを必要とする対象へ、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む方法を提供する。科学的な証拠は、PVL患者もまた12／15-LOXの上昇を特徴とすることを明らかに示す。脳室周囲白質軟化は、未熟児における脳性麻痺の最も頻繁な原因である。この早期の新生児障害は、出生前または新生児の生活中に生じる、脳室周囲白質の環の単一のまたは複数の病変の形成に起因する。脳室周囲白質軟化は、未熟児運動性後遺症の大部分についての原因である。

30

【0053】

いくつかの実施形態において、本開示は、がんを治療する方法であって、(例えば、がんを治療することを必要とする)対象へ、治療有効量の本開示の化合物またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む方法を提供する。がんの適切な例としては、前立腺癌、胃癌、乳癌、膵癌、大腸癌、食道癌、及び気道癌がある。

【0054】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される疾患、障害、または容態のいずれかを治療または予防する上での使用のための、本開示の化合物、またはその医薬として許容され得る塩を提供する。

【0055】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される疾患、障害、または容態のいずれかを治療または予防する上での使用のための、本開示の化合物またはその医薬として許容され得る塩と、医薬として許容され得る担体とを含む、医薬組成物を提供する。

40

【0056】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載される疾患、障害、または容態のいずれかの治療のための医薬品の製造における、本開示の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはこれを含む医薬組成物の、使用を提供する。

【0057】

医薬組成物

50

本出願はまた、有効量の本開示の化合物のいずれかまたはその医薬として許容され得る塩と、医薬として許容され得る担体とを含む、医薬組成物も提供する。当該医薬組成物はまた、本明細書に記載の追加の治療薬のいずれか1つも含み得る。特定の実施形態において、本出願はまた、いずれか1つである本明細書に記載の追加の治療薬を含む医薬組成物及び剤形も提供する。担体（複数可）は、製剤中の他の成分と適合性があり、医薬として許容され得る担体の場合、その受容個体にとっては医薬品において使用される量において有害ではない、という意味で「許容され得る」。

#### 【0058】

本出願の医薬組成物において使用してもよい医薬として許容され得る担体、アジュバント及びビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、プロタミンスルファートなどの塩または電解質、りん酸水素二ナトリウム、りん酸水素カリウム（potassium hydrogen phosphate）、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、トリけい酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロック重合体、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂があるが、これらに限定されない。

10

#### 【0059】

組成物または剤形は、本明細書に記載の化合物及び治療薬のいずれか1つを、0.005%～100%の範囲で含有し得、残りは、適切な医薬として許容され得る賦形剤から構成され得る。企図される組成物は、本明細書に提供される化合物及び治療薬のいずれか1つを0.001%～100%、一実施形態においては0.1～95%、別の実施形態においては75～85%、さらなる実施形態においては20～80%含有し得、ここで、残りは、本明細書に記載されるいずれかの医薬として許容され得る賦形剤、またはこれらの賦形剤のいずれかの組み合わせから構成され得る。

20

#### 【0060】

##### 投与経路及び剤形

本出願の医薬組成物は、いずれかの許容され得る投与経路に適したものを含む。許容され得る投与経路としては、バツカル、皮膚、頸管内、洞内、気管内、経腸、硬膜外、間質性、腹腔内、動脈内、気管支内、包内、脳内、槽内、冠動脈内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ腺内、髄内、髄膜内、筋肉内、鼻腔内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、副鼻腔内、骨髓内、滑膜内、精巣内、包膜内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮、硬膜外、直腸、吸入（respiratory）、吸入（inhalation）、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道及び膣があるが、これらに限定されない。

30

#### 【0061】

本明細書に記載の組成物および製剤は、単位剤形、例えば、錠剤、徐放性カプセル剤の中に、及びリポソームの中に都合よく提示され得、薬剤学の分野で周知のいずれかの方法によって調製され得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000)を参照されたい。かかる調製法は、当該分子を、1つ以上の副成分を構成する担体などの投与される成分と会合させるステップを含む。一般に、組成物は、有効成分を液状担体、リポソーム、もしくは微粉化固体状担体、またはそのいずれもと均一にかつ本質的に会合させ、次いで、必要に応じて、製品を成形することによって調製される。

40

#### 【0062】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物及び治療薬のいずれか1つは、経口投与される。経口投与に適した本出願の組成物は、所定の量（例えば、有効量）

50

の有効成分を各々含有するカプセル剤、サシェ剤、顆粒剤、もしくは錠剤などの離散した単位として、散剤もしくは顆粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、水中油型エマルジョンとして、油中水型エマルジョンとして提示され得、リポソーム中にまたはポーラスとしてなどで包装され得る。軟ゼラチンカプセルは、かかる懸濁液を含有するのに有用であり得、化合物吸収速度を有益に高め得る。経口使用のための錠剤の場合、よく使用される担体としては、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びけい酸、ならびにでん粉がある。他の許容され得る賦形剤としては、a) でん粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びけい酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモでん粉もしくはタピオカでん粉、アルギン酸、ある特定のけい酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体状ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの滑沢剤があり得る。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥トウモロコシでん粉がある。水性懸濁液が経口投与される場合、有効成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望の場合、特定の甘味剤及び／または香味剤及び／または着色剤が添加され得る。口腔投与に適した組成物としては、香味付けされた基剤、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガカント中に成分を含むロゼンジ剤；ならびにゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシアなどの不活性基剤中に有効成分を含む香錠がある。

10

20

#### 【0063】

非経口投与に適した組成物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を対象の受容個体の血液と等張性にする溶質、を含有し得る水性及び非水性の無菌の注射溶液、ならびに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁液がある。製剤は、単回用量または複数回用量の容器、例えば、密封されたアンプル及びバイアルの中にあってもよく、使用直前に無菌の液状担体、例えば、注射用水、塩類溶液（例えば、0.9%塩類溶液）または5%デキストロース溶液水の添加のみを必要とする凍結乾燥（lyophilized）状態で保管されてもよい。即席の注射溶液及び懸濁液を、無菌の散剤、顆粒剤及び錠剤から調製してもよい。注射溶液は、例えば、無菌の注射用の水性または油性の懸濁液であってもよい。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野で公知の技術に従って製剤化され得る。無菌の注射用調製物はまた、非経口で許容され得る非毒性の希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液または注射用懸濁液で、例えば、1,3-ブタンジオール溶液としてであってもよい。採用されてもよい許容され得るビヒクル及び溶媒は、マンニトール、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の不揮発性油が従来より、溶媒または懸濁媒として採用されている。本目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれかの無刺激性の不揮発性油が採用されてもよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射用物の調製において有用であり、オリーブ油またはひまし油などの医薬として許容され得る天然油と同様に、特にそれらのポリオキシエチル化版において、有用である。これらの油性の溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤を含有してもよい。

30

40

#### 【0064】

本出願の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本出願の化合物を適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製されることができ、当該組成物は室温では固体であるが、直腸温では液体であり、それゆえ直腸内で融解して有効成分を放出する。かかる材料としては、カカオ脂、蜜蝋、及びポリエチレングリコールがあるが、これらに限定されない。

50

## 【0065】

本出願の医薬組成物は、鼻エアゾール剤または吸入剤によって投与され得る。かかる組成物は、医薬製剤の分野において周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／または当該技術分野において公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を採用して、塩類溶液中の溶液として調製され得る。例えば、米国特許第6,803,031号を参照されたい。鼻内投与のためのさらなる製剤及び方法は、Ilium, L., J Pharm Pharmacol, 56:3-17, 2004及びIlium, L., Eur J Pharm Sci 11:1-18, 2000において認められる。

## 【0066】

本開示の局所組成物は、エアゾールスプレー、クリーム、エマルション、固体、液体、分散液、発泡体、油、ゲル、ヒドロゲル、ローション、ムース、軟膏、粉末、パッチ、ボマード、溶液、ポンプスプレー、スティック、タオレット、石鹸の形態で、または局所投与及び／または化粧製剤及びスキンケア製剤の分野で一般的に採用される他の形態で調製及び使用することができる。局所組成物は、エマルション形態であり得る。本出願の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易に到達可能な領域または器官を包含する場合、特に有用である。いくつかの実施形態において、局所組成物は、本明細書に開示される化合物及び治療薬のいずれか1つと、吸収剤、刺激防止剤、ざ瘡防止剤、保存剤、酸化防止剤、着色剤／色素、皮膚軟化剤（保湿剤）、乳化剤、フィルム形成／保持剤、芳香剤、放置経過剤（leave-on exfoliants）、処方薬、保存剤、スクラブ剤、シリコン、皮膚同化（skin-identical）／修復剤、スリップ剤、日焼け止め剤、界面活性剤／清浄クレンジング剤、浸透促進剤、及び増粘剤を含むがこれらに限定されない1つ以上の追加の成分、担体、賦形剤、または希釈剤との組み合わせを含む。

## 【0067】

本出願の化合物及び治療薬は、人工器官、人工弁、血管移植片、ステント、またはカテーテルなどの植込み型医用デバイスをコーティングするための組成物へと組み込まれ得る。適切なコーティング及びコーティングされた植込み型デバイスの一般的な調製は、当該技術分野で公知であり、米国特許第6,099,562号、同第5,886,026号、及び同第5,304,121号において具現化されている。当該コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、及びこれらの混合物などの生体適合性高分子材料である。当該コーティングは任意選択で、組成物において制御された放出特性を付与するために、フルオロシリコン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせからなる適切なトップコートによってさらに被覆されてもよい。侵襲性デバイス用のコーティングは、本明細書で使用される場合の医薬として許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルの定義内に含まれることになっている。

## 【0068】

別の実施形態によると、本出願は、化合物もしくは治療薬、または本出願の化合物もしくは治療薬を含む組成物を含浸させたまたは含有する植込み型薬物放出デバイスを提供し、それにより、当該化合物または治療薬は、当該デバイスから放出され、治療活性となる。

## 【0069】

## 用量及び投与計画

本出願の医薬組成物において、本開示の化合物のいずれかは、有効量（例えば、治療有効量）で存在する。有効用量は、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、対象の性別、年齢及び一般的な健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用などの他の治療処置との併用の可能性、ならびに治療担当医の判断に応じて変化し得る。

## 【0070】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物のいずれかの有効量は、例えば、約0.

10

20

30

40

50

0.001 mg/kg ~ 約 500 mg/kg (例えば、約 0.001 mg/kg ~ 約 200 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 200 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 150 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 100 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 50 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 5 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 1 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.1 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 200 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 150 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 100 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 50 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 2 mg/kg、約 0.1 mg/kg ~ 約 1 mg/kg、または約 0.1 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg) の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、化合物の有効量は、約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 2 mg/kg、または約 5 mg/kg である。

#### 【0071】

上述の用量は、毎日ベースで（例えば、単回用量として、または2回以上の分割用量として、例えば、1日1回、1日2回、1日3回）、または非毎日ベースで（例えば、1日おき、2日おき、3日おき、1週間に1回、1週間に2回、2週間に1回、1か月に1回）投与することができる。

#### 【0072】

##### キット

本発明はまた、例えば、本明細書において言及される障害、疾患及び容態の処置において有用な医薬キットも含み、当該キットは、治療有効量の本開示の化合物を含む医薬組成物を含有する1つ以上の容器を含む。かかるキットはさらに、所望の場合、例えば、1つ以上の医薬として許容され得る担体を有する容器、追加の容器などの、1つ以上の様々な従来の医薬キット構成要素を含むことができる。投与される成分の量、投与のためのガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示す、添付書類またはラベルのいずれかとしての指示も、当該キットに含めることができる。当該キットは任意選択で、本明細書に記載の追加の治療薬を含んでもよい。

#### 【0073】

##### 組み合わせ

本開示の化合物は、例えば、12/15-LOX 関連障害の症状を治療または軽減する上で有用な少なくとも1つの医薬品または療法との組み合わせで使用することができる。かかる医薬品の適切な例としては、卒中を治療する上で有用な種々の医薬品がある。例えば、抗血栓薬、またはその医薬として許容され得る塩である。抗血栓薬は、さらに、以下の3つのサブタイプ、すなわち、抗凝固薬、抗血小板薬、及び血栓溶解薬へと分けられる。抗凝固薬の適切な例としては、クマリン、ヘパリン、ワルファリン、アセノクマロール、フェンプロクモン、アトロメンチン、フェニンジオン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、直接第Xa因子阻害剤、直接トロンビン阻害剤、抗トロンビン蛋白質治療薬、バトロキシピン、及びヘメクチンがある。抗血小板薬の適切な例としては、不可逆的シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、アスピリンまたはトリフルサル）、アデノシンニリン酸受容体阻害剤（例えば、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロール、またはチクロピジン）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、シロスタゾール）、糖蛋白質IIB/IIIA阻害剤（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、またはチロフィバン）、アデノシン再取り込み阻害剤（例えば、ジピリダモール）、及びトロンボキサン阻害剤（例えば、トロンボキサンシンターゼ阻害剤またはトロンボキサン受容体アンタゴニスト）がある。血栓溶解薬の適切な例としては、組織プラスミノゲン活性化因子t-PA（例えば、アルテプラザーゼ、レテプラザーゼ、またはテネクテプラザーゼ）、アニストレプラザーゼ、ストレプトキナーゼ、及びウロキナーゼがある。虚血性脳卒中はまた、カテーテルが凝血塊を除去するために血流遮断部位へ送達される血管内治療によって処置することもできる。t-PAは、任意選択で血管内治療中に投与することができる。本開示の化合

10

20

30

40

50

物は、患者へ、追加の治療薬と同時に（同じ医薬組成物もしくは剤形で、または異なる組成物もしくは剤形で）、または連続的に投与され得る（追加の治療剤は、本開示の化合物の投与の前または後に、別個の医薬組成物または剤形で投与され得る）。

【0074】

定義

本明細書で使用する場合、「約」という用語は、「おおよそ」（例えば、示される値のプラスまたはマイナスおおよそ10%）を意味する。

【0075】

本明細書の様々なところで、本発明の化合物の置換基が群または範囲で開示される。本発明が、かかる群及び範囲の要素のありとあらゆる個々の部分組み合わせを含むことは、具体的に企図されている。例えば、「C<sub>1</sub>~6アルキル」という用語は、メチル、エチル、C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルキル、及びC<sub>6</sub>アルキルを個々に開示することが具体的に企図されている。いくつかの実施形態において、本開示のいかなる化合物中のいかなるアルキル基も、少なくとも1つの重水素（「D」）原子を含有し得る。

10

【0076】

本明細書の様々なところで、様々なアリール環、ヘテロアリール環、シクロアルキル環、及びヘテロシクロアルキル環が記載されている。特に明記しない限り、これらの環は、原子価によって許容されるいずれかの環員において、分子の残部に結合することができる。例えば、「ピリジン環」または「ピリジニル」という用語は、ピリジン-2-イル環、ピリジン-3-イル環、またはピリジン-4-イル環を指すことがある。

20

【0077】

明確にするために、別個の実施形態の文脈において記載されている本発明の特定の特徴を、単一の実施形態において組み合わせ提供することも可能であることはさらに理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴を、別個に、またはいずれかの適切な部分組み合わせで提供することも可能である。

【0078】

本明細書で使用する場合、「任意選択で置換された」という句は、非置換または置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換はいずれかの化学的に接近可能な位置にあり得る。本明細書で使用する場合、「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられたことを意味する。単一の二価の置換基、例えば、オキソは、2つの水素原子を置き換えることができる。ある原子での置換が原子価によって制限されることは理解される。

30

【0079】

当該定義のいたるところで、「C<sub>n</sub>~m」という用語は、端点を含む範囲を示し、ここで、n及びmは整数であり、炭素の数を示す。例としては、C<sub>1</sub>~4、C<sub>1</sub>~6などがある。

【0080】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで採用される「C<sub>n</sub>~mアルキル」という用語は、n~m個の炭素を有する、直鎖状または分枝状であり得る飽和炭化水素基を指す。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどの化学基、2-メチル-1-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピルなどのより高次の同族体があるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~3個の炭素原子、または1~2個の炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、本開示のいかなる化合物中のいかなるアルキル基も、少なくとも1つの重水素（「D」）原子を含有し得る。

40

【0081】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで採用される「C<sub>n</sub>~

50

$m$ ハロアルキル」という用語は、1個のハロゲン原子～同じでも異なってもよい $2s+1$ 個のハロゲン原子を有するアルキル基を指し、「 $s$ 」は、アルキル基中の炭素原子の数であり、当該アルキル基は、 $n\sim m$ 個の炭素を有する。いくつかの実施形態において、ハロアルキル基は、ふっ化されるだけである。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0082】

本明細書で使用する場合、「 $C_{n\sim m}$ アルケニル」は、1つ以上の炭素－炭素二重結合を有しかつ $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例となるアルケニル基としては、エテニル、 $n$ －プロペニル、イソプロペニル、 $n$ －ブテニル、 $sec$ －ブテニルなどがあるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルケニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。

10

【0083】

本明細書で使用する場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキニル」は、1つ以上の炭素－炭素三重結合を有しかつ $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例となるアルキニル基としては、エチニル、プロピン－1－イル、プロピン－2－イルなどがあるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。

【0084】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで採用される「 $C_{n\sim m}$ アルキレン」という用語は、 $n\sim m$ 個の炭素を有する二価のアルキル連結基を指す。アルキレン基の例としては、エタン－1，1－ジイル、エタン－1，2－ジイル、プロパン－1，1－ジイル、プロパン－1，3－ジイル、プロパン－1，2－ジイル、ブタン－1，4－ジイル、ブタン－1，3－ジイル、ブタン－1，2－ジイル、2－メチルプロパン－1，3－ジイルなどがあるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキレン部分は、2～6個、2～4個、2～3個、1～6個、1～4個、または1～2個の炭素原子を含有する。

20

【0085】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで採用される「 $C_{n\sim m}$ アルコキシ」という用語は、式－O－アルキルの基を指し、当該アルキル基は、 $n\sim m$ 個の炭素を有する。例となるアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 $n$ －プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、 $n$ －ブトキシ及びtert－ブトキシ）などがあるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0086】

本明細書で使用する場合、「 $C_{n\sim m}$ ハロアルコキシ」は、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有する式－O－ハロアルキルの基を指す。例となるハロアルコキシ基は、 $OCF_3$ である。いくつかの実施形態において、ハロアルコキシ基は、ふっ化されるだけである。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0087】

40

本明細書で使用する場合、「アミノ」という用語は、式－ $NH_2$ の基を指す。

【0088】

本明細書で使用する場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルアミノ」という用語は、式－ $NH$ （アルキル）の基を指し、当該アルキル基は、 $n\sim m$ 個の炭素を有する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の例としては、 $N$ －メチルアミノ、 $N$ －エチルアミノ、 $N$ －プロピルアミノ（例えば、 $N$ －（ $n$ －プロピル）アミノ及び $N$ －イソプロピルアミノ）、 $N$ －ブチルアミノ（例えば、 $N$ －（ $n$ －ブチル）アミノ及び $N$ －（tert－ブチル）アミノ）などがあるが、これらに限定されない。

【0089】

50



本明細書で使用する場合、「ジ ( $C_{n \sim m}$ -アルキル) アミノ」という用語は、式-N (アルキル)<sub>2</sub>の基を指し、当該2個のアルキル基は各々、独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、各アルキル基は独立して、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0090】

本明細書で使用する場合、「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを指す。いくつかの実施形態において、ハロは、F、Cl、またはBrである。

【0091】

本明細書で使用する場合、「水素」または「H」は、核内に唯一のプロトンを有する化学元素のいずれかの安定した同位体を指す。これらの同位体としては、水素-1（核内に1個のプロトン及び0個の中性子）、水素-2（核内に1個のプロトン及び1個の中性子を有する重水素、またはDとしても公知）、及び水素-3（核内に1個のプロトン及び2個の中性子を有するトリチウム、またはTとしても公知）がある。特に述べない限り、位置が具体的に「D」または「重水素」と指定される場合、当該位置は、0.015%である重水素の天然の存在量よりも少なくとも3340倍大きな存在量で重水素を有すると理解される（すなわち、重水素の少なくとも50.1%の組込み）。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、少なくとも3500（各指定された重水素原子における52.5%の重水素組込み）、少なくとも4000（60%の重水素組込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組込み）、少なくとも5000（75%の重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素組込み）、少なくとも6000（90%の重水素組込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組込み）、少なくとも6600（99%の重水素組込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素組込み）の、各指定された重水素原子に対する同位体濃縮係数を有する。

【0092】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、またはSから選択される1つ以上の環形成ヘテロ原子を有する非芳香族単環式または多環式複素環を指す。ヘテロシクロアルキル中に含まれているのは、単環式4員、5員、6員、7員、8員、9員または10員ヘテロシクロアルキル基である。ヘテロシクロアルキル基はまた、スピロ環を含むこともできる。例となるヘテロシクロアルキル基としては、ピロリジン-2-オン、1,3-イソオキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロプラン (tetrahydropuran)、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンズアザペン (benzazapene) などがある。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、1個または2個の独立して選択されるオキソ基またはスルフィド基（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)<sub>2</sub>、など）によって任意選択で置換することができる。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0～2個の二重結合を含有する。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、シクロアルキル環へ縮合した（すなわち、共通して結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾ誘導体またはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香族環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香族環の環形成原子を含むいずれかの環形成原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有しかつ1つ以上の酸化した環員を有する、単環式4～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つのヘテロ原子を有しかつ1

10

20

30

40

50

つ以上の酸化した環員を有する、単環式または二環式 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキルである。

【0093】

特定の場所では、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環 など）を指す。特に明記しない限り、これらの環は、原子の原子価を超えない限り、いずれかの環員へ結合することができる。例えば、アゼチジン環は環のいずれかの位置で結合してもよいのに対し、ピリジン-3-イル環は3位で結合する。

【0094】

本明細書で使用する「化合物」という用語は、描写された構造の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体をすべて含むことを意味する。1つの特定の互変異性形態として名称または構造によって同定される本明細書の化合物は、特に明記しない限り、他の互変異性形態を含むことが企図される。

10

【0095】

本明細書に記載の化合物は、無対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。鏡像異性体及びジアステレオマーなどの立体異性体はすべて、特に明記しない限り企図されている。無対称に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学活性のある形態またはラセミ形態で単離することができる。ラセミ混合物の分割によって、または立体選択的合成によってなど、光学活性のない出発物質から光学活性のある形態を調製する方法またはしかたは、当該技術分野で公知である。オレフィン、C=N二重結合、N=N二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在することができ、かかる安定した異性体はすべて、本発明において考えられている。本発明の化合物のシス幾何異性体及びトランス幾何異性体が記載されており、異性体の混合として、または分離された異性形態として単離され得る。いくつかの実施形態において、当該化合物は、(R)-配置を有する。いくつかの実施形態において、当該化合物は、(S)-配置を有する。

20

【0096】

本明細書に提供される化合物はまた、互変異性形態も含む。互変異性形態は、同時のプロトン移動と一緒に、単結合を、隣接する二重結合と交換することから得られる。互変異性形態には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が含まれる。例となるプロトトロピー互変異性体としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及びプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールがある。互変異性形態は、平衡状態であることができるか、または適切な置換によって1つの形態内へと立体的に閉じ込められることができる。

30

【0097】

本明細書で使用する場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エキスビボまたはインビボである細胞を指すよう意図される。いくつかの実施形態において、エキスビボ細胞は、哺乳動物などの生物から取り出された組織試料の一部であり得る。いくつかの実施形態において、インビトロ細胞は、細胞培養物中の細胞であり得る。いくつかの実施形態において、インビボ細胞は、哺乳動物などの生物において生きている細胞である。

40

【0098】

本明細書で使用する場合、「接触させること」という用語は、インビトロの系またはインビボの系において、示された部分を一緒にすることを指す。例えば、12/15-LOXを本発明の化合物と「接触させること」は、12/15-LOXを有するヒトなどの個体または患者への本発明の化合物の投与、及び、例えば、12/16-LOXを含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料中へと本発明の化合物を導入することを含む。

【0099】

50

本明細書で使用する場合、相互交換可能に使用される「個体」、「患者」、または「対象」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含むいずれかの動物を指す。

【0100】

本明細書で使用する場合、「有効量」または「治療有効量」という句は、研究者、獣医、医師、または他の認定臨床実務者によって求められている、組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生物学的応答または医薬品の応答を引き出す、活性化合物または医薬の量を指す。

【0101】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療」という用語は、1) 疾患を阻害すること、例えば、疾患、容態、または障害の病理学的性質または症候学的性質を経験している最中であるかまたは示している最中である個体において当該疾患、容態、または障害を阻害すること（すなわち、病理学的性質及び／または症候学的性質のさらなる発症を抑止すること）、あるいは2) 疾患を改善すること、例えば、疾患、容態、または障害の病理学的性質または症候学的性質を経験している最中であるかまたは示している最中である個体において当該疾患、容態、または障害を改善すること（すなわち、当該病理学的性質及び／または症候学的性質を逆行させること）を指す。本明細書で使用する場合、疾患、容態または障害の「予防（preventing）」または「予防（prevention）」という用語は、対象または対象の群（例えば、疾患、容態または障害に対して素因のある、または感受性のある対象または対象の群）における当該疾患、容態または障害の発生のリスクを低下させることを指す。いくつかの実施形態において、疾患、容態または障害を予防することは、当該疾患、容態もしくは障害及び／またはその関連症状を獲得する可能性を低下させることを指す。いくつかの実施形態において、疾患、容態または障害を予防することは、当該疾患、容態または障害が発生するのを完全にまたはほぼ完全に停止させることを指す。

【実施例】

【0102】

実施例 1-12 / 15 - LOX の阻害剤としての例示的な化合物の生物活性

アッセイ：化合物を DMSO に溶解し、DMSO 中の 10 mM 濃度へ希釈した直後に IC<sub>50</sub> を分析する。酵素の阻害を決定するために、10 μL の DMSO を第 1 のキュベットへ入れ、10 μL の試験化合物ストック溶液を第 2 のキュベットへ入れた。次いで、酵素をキュベットへ加えた。IC<sub>50</sub> 実験を、以下の試験化合物濃度、すなわち、20、10、3、1、0.3、0.1、0.03、及び 0.01 μM について行った。試験化合物が 0.3 μM よりも強力であった場合、IC<sub>50</sub> 測定に使用した濃度は、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、及び 0.001 μM などのより低い値へ替えた。各試験化合物濃度に対する % 阻害を以下のとおり計算した。

【数 1】

$$\% \text{阻害} = 100 \times \left( 1 - \frac{\text{阻害剤速度}}{\text{ビヒクル速度}} \right)$$

10

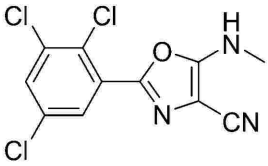
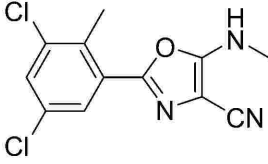
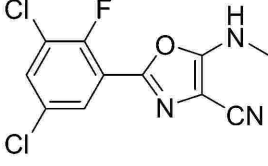
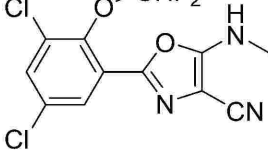
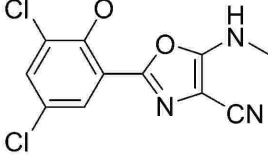
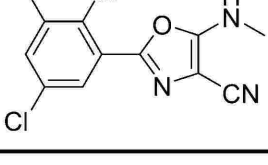
20

30

40

50

【表 1 - 1】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 1         |    | 0.12                             | 94        |
| 2         |    | 0.063                            | 85        |
| 3         |    | 0.33                             | 88        |
| 4         |   | 0.097                            | 67        |
| 5         |  | 0.18                             | 92        |
| 6         |  | 0.18                             | 99        |

10

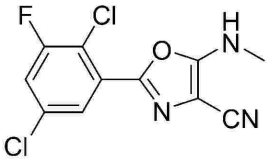
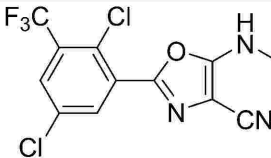
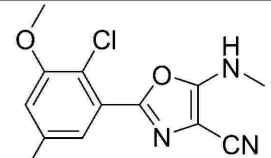
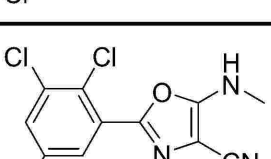
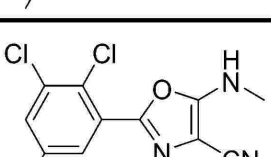
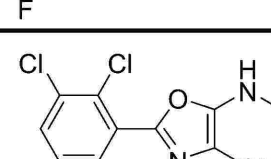
20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 7         |    | > 20                             | 37        |
| 8         |    | 0.081                            | 94        |
| 9         |    | 0.38                             | 71        |
| 10        |   | 0.38                             | 80        |
| 11        |  | 0.87                             | 93        |
| 12        |  | > 20                             | 41        |

10

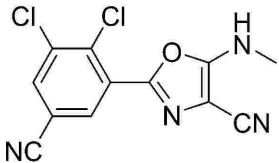
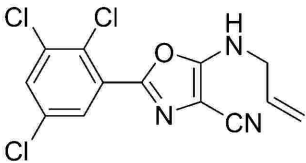
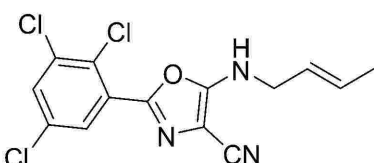
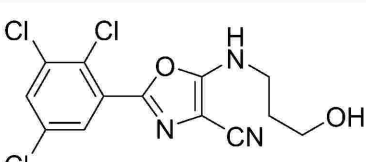
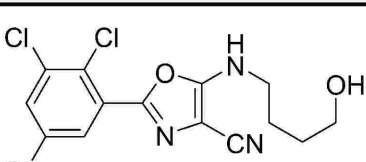
20

30

40

50

【表 1 - 3】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 13        |    | 1.1                              | 100       |
| 14        |    | 0.11                             | 88        |
| 15        |    | 0.17                             | 92        |
| 16        |   | 4.3                              | 100       |
| 17        |  | 1.9                              | 100       |

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|----------------------------------|-----------|
| 18        |       | 2.0                              | 90        |
| 19        |       | 0.46                             | 68        |
| 20        |       | 1.5                              | 97        |
| 21        |       | 8.0                              | 86        |
| 22        |       | 0.51                             | 82        |
| 23        |       | 2.0                              | 97        |

10

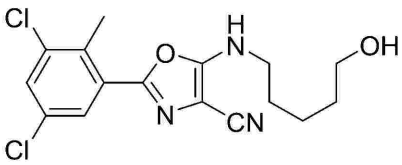
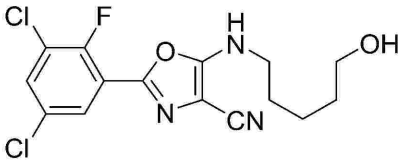
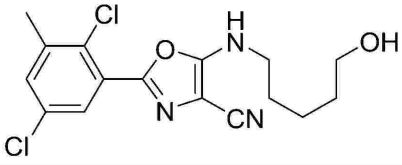
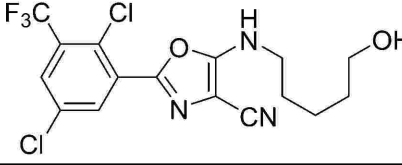
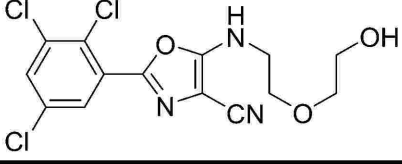
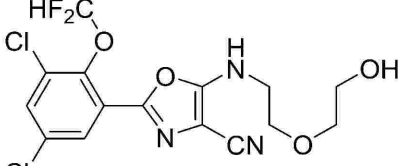
20

30

40

50

【表 1 - 5】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 24        |    | 0.32                             | 80        |
| 25        |    | > 20                             | 38        |
| 26        |    | 0.80                             | 100       |
| 27        |   | 0.55                             | 70        |
| 28        |  | 1.5                              | 87        |
| 29        |  | 3.0                              | 100       |



【表 1 - 6】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|----------------------------------|-----------|
| 30        |       | 0.67                             | 100       |
| 31        |       | 2.4                              | 99        |
| 32        |       | 0.61                             | 96        |
| 33        |       | 0.65                             | 100       |
| 34        |       | 0.18                             | 100       |
| 35        |       | 3.0                              | 100       |

【表 1 - 7】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|----------------------------------|-----------|
| 36        |       | 1.1                              | 100       |
| 37        |       | 1.8                              | 96        |
| 38        |       | 6.6                              | 100       |
| 39        |       | 0.37                             | 100       |
| 40        |       | 0.29                             | 94        |
| 41        |       | 0.17                             | 89        |

【表 1 - 8】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|----------------------------------|-----------|
| 42        |       | 0.35                             | 75        |
| 43        |       | 0.23                             | 93        |
| 44        |       | 0.09                             | 91        |
| 45        |       | 0.19                             | 98        |
| 46        |       | 0.21                             | 95        |
| 47        |       | 0.23                             | 98        |

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , $\mu$ M | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|---------------------------------------|-----------|
| 48        |       | 0.62                                  | 100       |
| 49        |       | 0.66                                  | 95        |
| 50        |       | 0.89                                  | 99        |
| 51        |       | >20                                   | なし        |
| 52        |       | 1.4                                   | なし        |
| 53        |       | 20                                    | なし        |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|----------------------------------|-----------|
| 54        |       | >20                              | なし        |
| 55        |       | >20                              | なし        |
| 56        |       | >20                              | なし        |
| 57        |       | >20                              | なし        |
| 58        |       | >20                              | なし        |

10

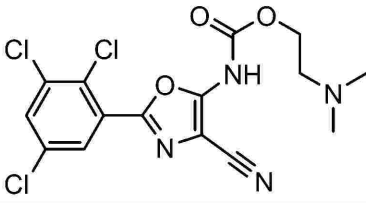
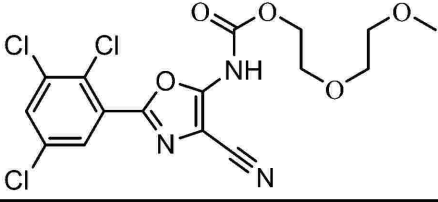
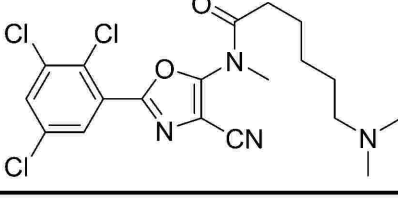
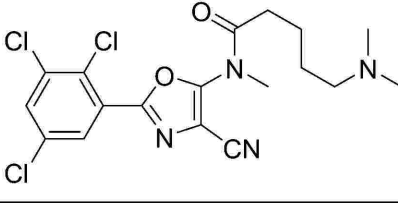
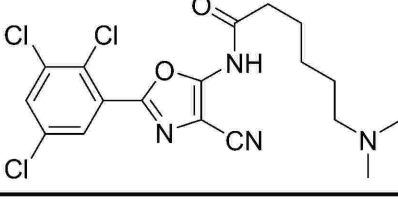
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 59        |    | > 20                             | なし        |
| 60        |    | > 20                             | なし        |
| 61        |    | > 20                             | なし        |
| 62        |   | 8.30                             | 100       |
| 63        |  | > 20                             | なし        |

10

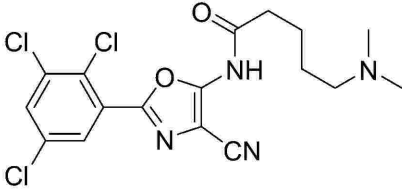
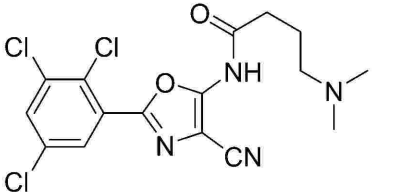
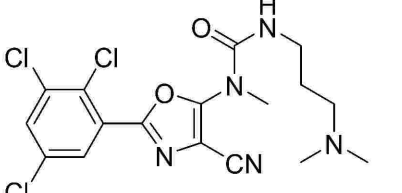
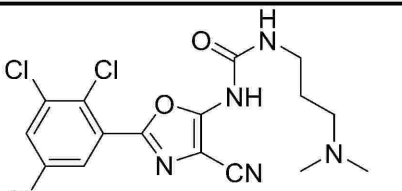
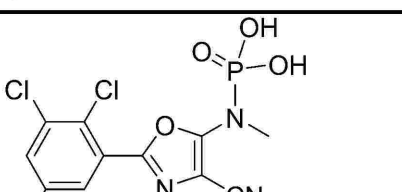
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 64        |    | >20                              | なし        |
| 65        |    | >20                              | なし        |
| 66        |    | >20                              | なし        |
| 67        |  | >20                              | なし        |
| 68        |  | >20                              | なし        |

10

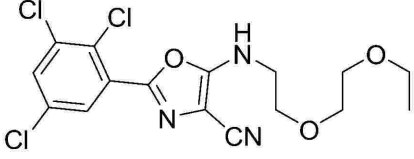
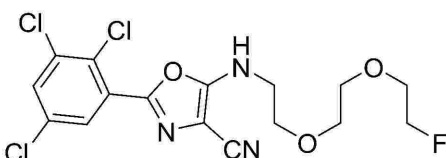
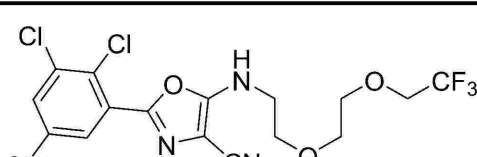
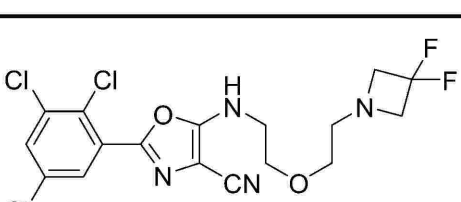
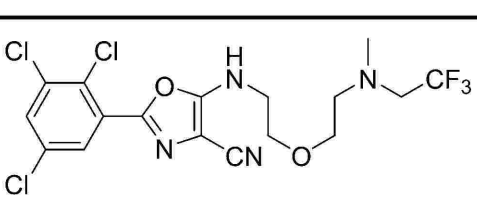
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , $\mu$ M | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| 69        |    | 0.330                                 | 100       |
| 70        |    | 1.10                                  | 110       |
| 71        |    | 0.160                                 | 95        |
| 72        |   | >20                                   | なし        |
| 73        |  | 0.470                                 | 70        |

10

20

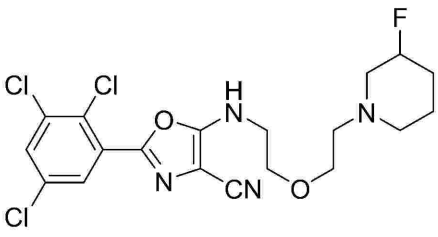
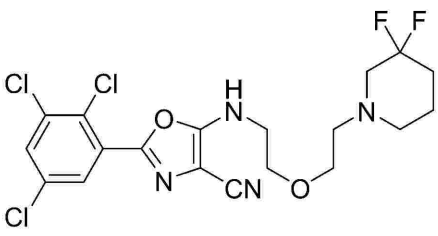
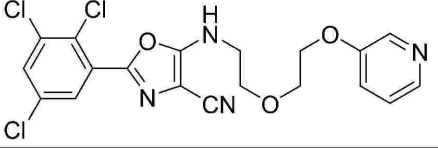
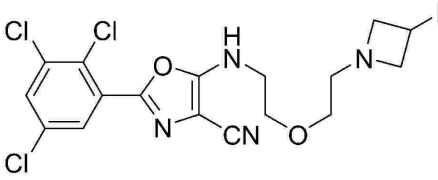
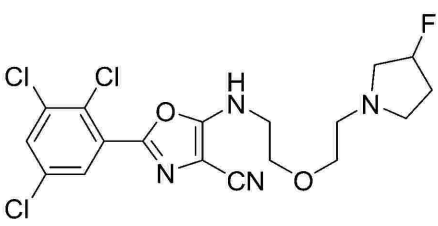
30

40

50



【表 1 - 1 4】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 74        |    | > 20                             | なし        |
| 75        |    | 1.10                             | 61        |
| 76        |   | 0.25                             | 74        |
| 77        |  | > 20                             | なし        |
| 78        |  | > 20                             | 49        |

10

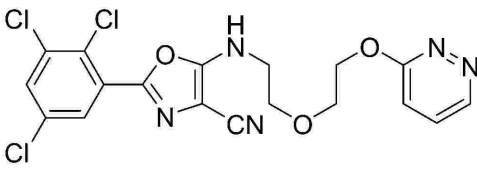
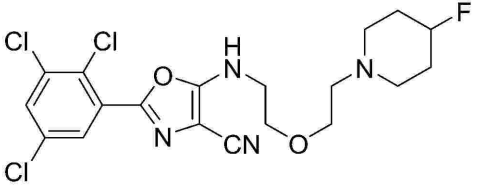
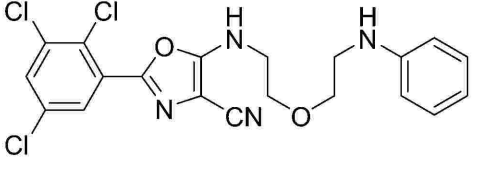
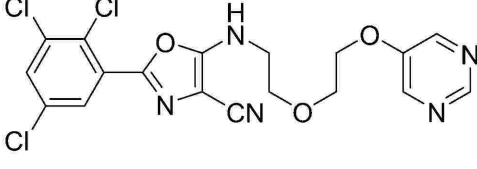
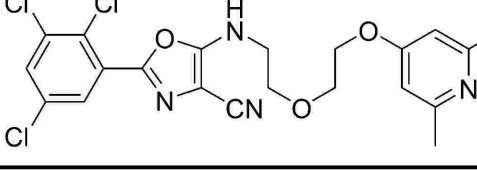
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 79        |    | > 20                             | 17        |
| 80        |    | > 20                             | なし        |
| 81        |    | 0.26                             | 95        |
| 82        |   | 0.36                             | 82        |
| 83        |  | 0.18                             | 61        |

10

20

30

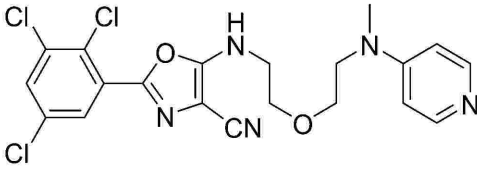
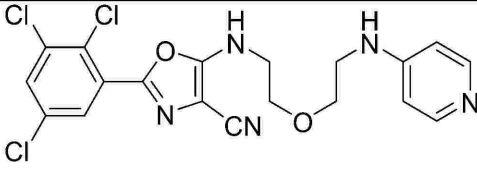
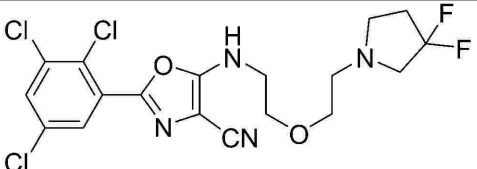
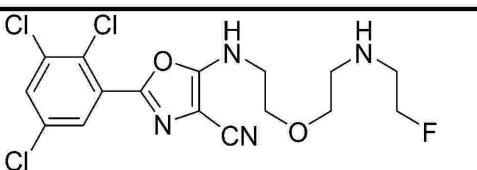
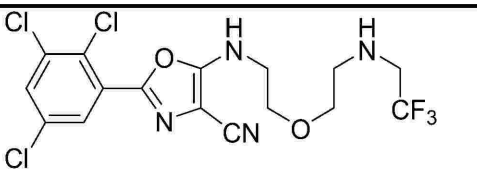
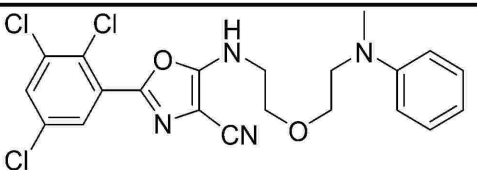
40

50

【表 1 - 1 6】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|----------------------------------|-----------|
| 84        |       | 0.49                             | 68        |
| 85        |       | 0.082                            | 92        |
| 86        |       | 0.23                             | 100       |
| 87        |       | 0.21                             | 94        |
| 88        |       | 0.081                            | 74        |
| 89        |       | 1.30                             | 100       |

【表 1 - 1 7】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , μM | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 90        |    | >20                              | なし        |
| 91        |    | >20                              | なし        |
| 92        |    | 8.80                             | 86        |
| 93        |   | 4.90                             | 98        |
| 94        |  | 0.30                             | 77        |
| 95        |  | 0.26                             | 83        |

10

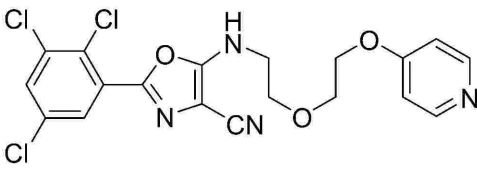
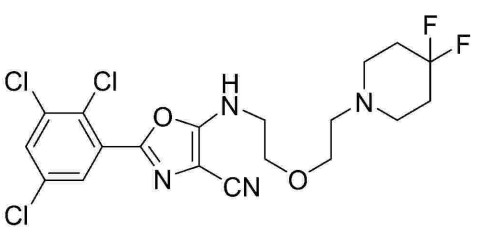
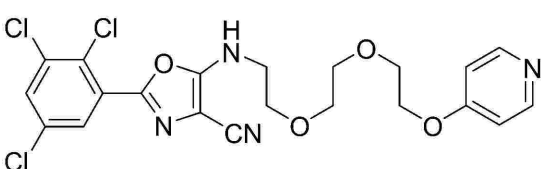
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , $\mu$ M | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| 96        |    | 4.40                                  | 93        |
| 97        |    | 0.110                                 | 68        |
| 98        |    | 3.1                                   | 79        |
| 99        |   | 1.70                                  | 66        |
| 100       |  | > 20                                  | なし        |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | h12/15-LOX IC <sub>50</sub> , $\mu$ M | 最大<br>%阻害 |
|-----------|-------|---------------------------------------|-----------|
| 101       |       | 0.072                                 | 62        |
| 102       |       | 0.110                                 | 86        |
| 103       |       | 4.6                                   | 73        |

10

20

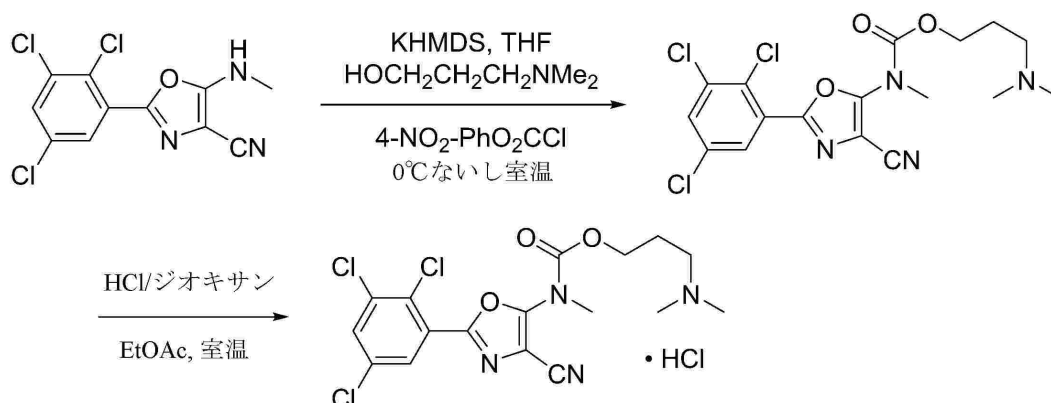
## 【0103】

実施例 1 A - 例示的な化合物の調製

3 - (ジメチルアミノ) プロピル (4 - シアノ - 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) (メチル) カルバマートヒドロクロリド (化合物 5 2) の調製

## 【化 8】

30



40

## 【0104】

ステップ 1. 3 - (ジメチルアミノ) プロピル (4 - シアノ - 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) (メチル) カルバマート。

無水 THF (10 mL、27 体積のオキサゾール) 中の 5 - (メチルアミノ) - 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル (370 mg、1.2 mmol) の混合物へ、0°C の窒素下で、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (KHMDS、1.8 mL、1.0 M THF 溶液、1.8 mmol、1.5 当量) を滴

50

下して加え、その後、この混合物を15分間攪拌した。別のフラスコ内で、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS、3.1 mL、1.0 M THF 溶液、3.1 mmol、2.5 当量)を無水THF(5 mL、14 体積のオキサゾール)中の3-ジメチルアミノ-1-プロパノール(0.36 mL、3.1 mmol、2.5 当量)の混合物へ窒素下で0℃で滴下して加え、その後、この混合物を15分間攪拌した。この混合物へ、無水THF(9 mL、24 体積のオキサゾール)中の4-ニトロフェニルクロロホルマート(493 mg、2.4 mmol、2.0 当量)の溶液を滴下して加え、その後、この混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、この混合物へKHMDS/オキサゾール/THF 溶液を滴下して加え、その後、得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、室温まで緩徐に加温し、合計2時間攪拌した。この混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液(80 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をメタノール/酢酸エチル(0:100→60:40の勾配)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して、3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)カルバマート(178 mg、35%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.98–1.88 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 431 [M + H]<sup>+</sup>。

10

20

【0105】

ステップ2. 3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)カルバマートヒドロクロリド

塩酸(1.6 mL、ジオキサン中の4.0 N 溶液、6.4 mmol、10 当量)を、無水酢酸エチル(5.5 mL、20 体積のオキサゾール)中の3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)カルバマート(276 mg、0.64 mmol)の溶液に室温の窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を10分間攪拌した。ヘプタン(15 mL)を加え、結果として得られる混合物を5分間攪拌し、その後、この溶媒を減圧下で除去して、3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)カルバマートヒドロクロリド(294 mg、98%)をオフホワイト色の固体として生じた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.78 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.16 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.14–2.04 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 431 [遊離塩基M + H]<sup>+</sup>。

30

【0106】

以下の化合物を、化合物52について上述したものと同様の方法及び手順に従って調製した。

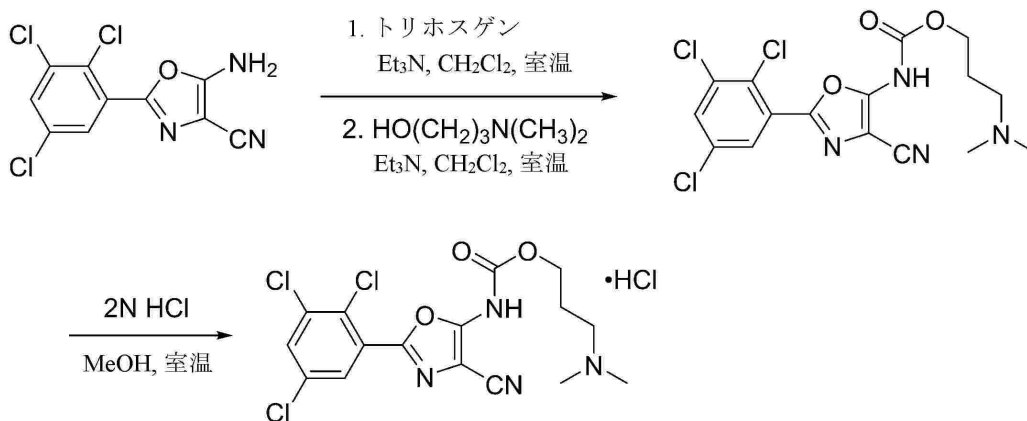
40

【表 2】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                    | NMR                                                                                                                                                                                                           | 質量分析                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 54        | 3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(ナフタレン-1-イル)オキサゾール-5-イル)(メチル-d3)カルバマートヒドロクロリド | $^1\text{H}$ NMR(500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.98(s, 1H), 8.14(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.05(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.33(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.16(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.11(五重線, $J=6.0$ Hz, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$<br>434[M+H]<br>+ |
| 55        | 2-メトキシエチル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)カルバマート            | $^1\text{H}$ NMR(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.88(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.49-4.46(m, 2H), 3.73-3.70(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.39(s, 3H) ppm                                       | ESI MS<br>$m/z$<br>403[M+H]<br>+ |
| 56        | 2-(2-メトキシエトキシ)エチル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)カルバマート    | $^1\text{H}$ NMR(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.88(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.50-4.47(m, 2H), 3.84-3.81(m, 2H), 3.67-3.64(m, 2H), 3.55-3.52(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.36(s, 3H) ppm   | ESI MS<br>$m/z$<br>448[M+H]<br>+ |

## 【0107】

3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)カルバマートヒドロクロリド(化合物57)の調製【化9】



## 【0108】

ステップ1. 3-(ジメチルアミノ)プロピル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)カルバマート



無水ジクロロメタン (0.8 mL) 中のトリホスゲン (102 mg、0.35 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (0.8 mL) 中の 5-アミノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル) オキサゾール-4-カルボニトリル (100 mg、0.35 mmol) の溶液に室温の窒素下で滴下して加え、その後、得られた懸濁液を室温で5分間攪拌した。無水ジクロロメタン (0.4 mL) 中のトリエチルアミン (0.10 mL、0.76 mmol) の溶液を滴下して加え、得られた溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を無水ジクロロメタン (4.0 mL) に室温の窒素下で溶解した。3-ジメチルアミノプロパン-1-オール (60  $\mu$ L、0.52 mmol)、次いでトリエチルアミン (96  $\mu$ L、0.69 mmol) を加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 $\times$ 20 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/ジクロロメタン (0:100 $\rightarrow$ 10:90の勾配) で溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、メタノール/ジクロロメタン (2:98 $\rightarrow$ 15:85の勾配) で溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによる第2の精製を行って、3-(ジメチルアミノ)プロピル (4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル) カルバマート (17 mg、11%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.11–3.03 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.11–1.90 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 417 [M + H]<sup>+</sup>.

10

20

【0109】

ステップ2. 3-(ジメチルアミノ)プロピル (4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル) カルバマートヒドロクロリド

2N塩酸 (0.10 mL、0.40 mmol) を、メタノール (1 mL) 中の3-(ジメチルアミノ)プロピル (4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル) カルバマート (17 mg、0.041 mmol) の溶液に、室温の窒素下で加え、その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を無水アセトニトリル (2 mL) に再溶解し、溶媒を減圧下で除去し、凍結乾燥させて、3-(ジメチルアミノ)プロピル (4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル) カルバマートヒドロクロリド (11 mg、61%) を明黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19–3.11 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.11–2.01 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 417 [M + H]<sup>+</sup>.

30

【0110】

以下の化合物を、化合物57について上述したものと同様の方法及び手順により調製した。

40

50

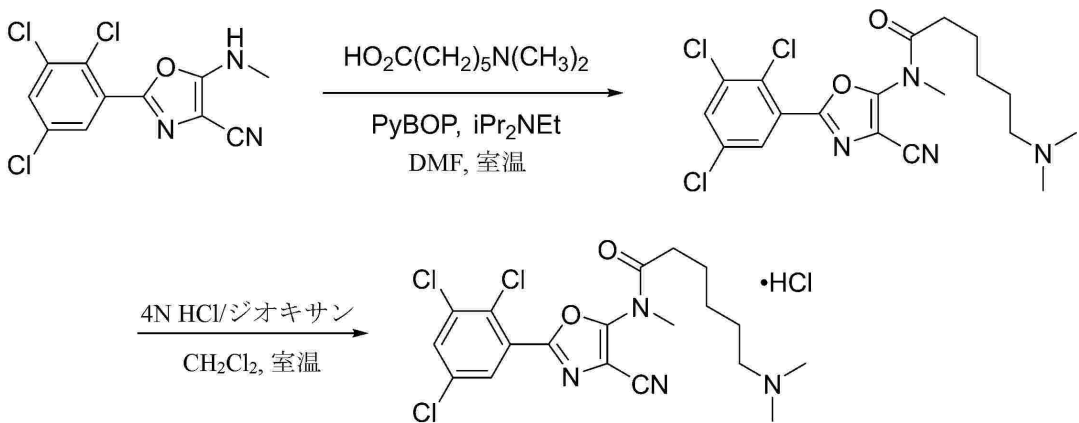
【表 3】

| 化合物番号 | 名称                                                                | NMR                                                                                                                                                                                                         | 質量分析                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 58    | 2-メトキシエチル（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）カルバマート             | <sup>1</sup> H NMR(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.10(s, 1H), 8.12(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.89(d, J=2.5 Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 2H), 2.62-3.58(m, 2H), 3.29(s, 3H) ppm                                         | ESI MS<br>m/z<br>389[M+H] <sup>+</sup> |
| 59    | 2-（ジメチルアミノ）エチル（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）カルバマートヒドロクロリド | <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.99 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.71-4.64(m, 2H), 3.44-3.43 (m, 2H), 3.22-2.84 (m, 6H) ppm                  | ESI MS<br>m/z<br>401[M-H] <sup>-</sup> |
| 60    | 2-（2-メトキシエトキシ）エチル（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）カルバマート     | <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39(s, 3H) ppm | ESI MS<br>m/z<br>432[M-H] <sup>-</sup> |

【0111】

N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）-N-メチルヘキサンアミドヒドロクロリド（化合物61）の調製

【化10】



【0112】

ステップ1．N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミド

PyBOP（134mg、0.25mmol）を、無水DMF（1.6mL）中の6-（ジメチルアミノ）ヘキサン酸（39mg、0.25mmol）の溶液に室温の窒素下で加え、その後、5-（メチルアミノ）-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサ

ゾール-4-カルボニトリル (50 mg、0.16 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (71  $\mu$ L、0.41 mmol) を加え、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 $\times$ 30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 $\times$ 20 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、(2:18:80の濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン)/ジクロロメタン (0:100 $\rightarrow$ 100:0の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、(2:18:80の濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン)/ジクロロメタン (5:95 $\rightarrow$ 40:60の勾配) で溶離する第2の精製を行って、N-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-6-(ジメチルアミノ)-N-メチルヘキサナムド (39 mg、53%) に黄色の固体を提供した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H) ppm。

10

【0113】

ステップ2. N-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-6-(ジメチルアミノ)-N-メチルヘキサナムドヒドロクロリド

塩酸 (24  $\mu$ L、0.096 mmol、4Nジオキサン溶液) を、無水ジクロロメタン (2 mL) 中のN-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-6-(ジメチルアミノ)-N-メチルヘキサナムド (39 mg、0.088 mmol) の溶液に、室温の窒素下に加え、その後、この混合物を室温で2時間攪拌した。得られた懸濁液をジエチルエーテル (20 mL) で粉砕した。減圧下での濾過によって固体を回収して、N-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-6-(ジメチルアミノ)-N-メチルヘキサナムドヒドロクロリド (36 mg、86%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.85 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

【0114】

以下の化合物を、化合物61について上述したものと同様の方法及び手順により調製した。

【表4】

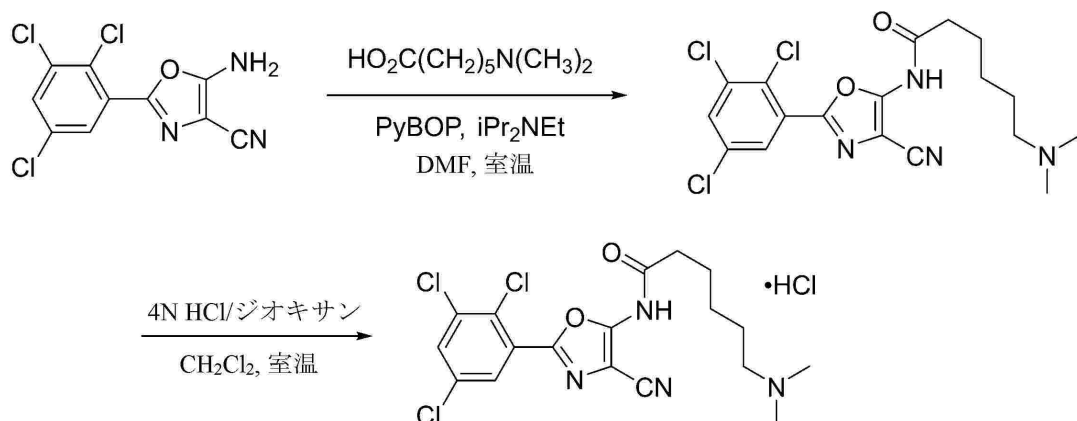
| 化合物番号 | 名称                                                                         | NMR                                                                                                                                                                                                                                   | 質量分析                                    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 62    | N-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-5-(ジメチルアミノ)-N-メチルペンタンアミドヒドロクロリド | <sup>1</sup> H NMR(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 12.59 (s, 1H), 7.92(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 6H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>m/z 429<br>[M+H] <sup>+</sup> |

40

【0115】

50

N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）  
-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミドヒドロクロリド（化合物63）の調製  
【化11】



10

## 【0116】

ステップ1．N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール  
-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミド

20

PyBOP（135mg、0.26mmol）を、無水DMF（1.8mL）中の6-（ジメチルアミノ）ヘキサン酸（41mg、0.26mmol）の溶液に室温の窒素下で加え、その後、5-（メチルアミノ）-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-4-カルボニトリル（50mg、0.17mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（75μL、0.43mmol）を加え、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2×30mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（3×20mL）で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、（2：18：80の濃水酸化アンモニウム／メタノール／ジクロロメタン）／ジクロロメタン（0：100→100：0の勾配）で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミド（59mg、79%）に黄色の固体を提供した。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 7.87（d，J = 2.5 Hz，1H），7.55（d，J = 2.4 Hz，1H），2.83（t，J = 6.5 Hz，2H），2.64（s，6H），2.58-2.54（m，2H），1.82-1.71（m，4H），1.62-1.55（m，2H）ppm。

30

## 【0117】

ステップ2．N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール  
-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミドヒドロクロリド

40

塩酸（34μL、0.14mmol、4Nジオキサン溶液）を、無水ジクロロメタン（2mL）中のN-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミド（59mg、0.14mmol）の溶液に、室温の窒素下で加え、その後、得られた懸濁液をジエチルエーテル（10mL）で粉砕した。固体を減圧下で濾過して回収して、N-（4-シアノ-2-（2，3，5-トリクロロフェニル）オキサゾール-5-イル）-6-（ジメチルアミノ）ヘキサンアミドヒドロクロリド（49mg、83%）をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，MeOD-d<sub>4</sub>）δ 7.92（d，J = 2.5 Hz，1H），7.86（d，J = 2.5 Hz，1H），3.19-3.11（m，2H），2.89（s，6H），2.56（t，J = 7.1 Hz，2H），1.

50

8.3-1.72 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H) ppm; ESI MS  $m/z$  429 [M+H]<sup>+</sup>.

【0118】

以下の化合物を、化合物63について上述したものと同様の方法及び手順により調製した。

【表5】

| 化合物番号 | 名称                                                                 | NMR                                                                                                                                                                                                                                           | 質量分析                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 64    | N-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-5-(ジメチルアミノ)ペンタンアミドヒドロクロリド | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.56 (br s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.72 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H) ppm | ESI MS $m/z$ 415 [M+H] <sup>+</sup> |
| 65    | N-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミドヒドロクロリド  | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.30 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.59 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H) ppm      | ESI MS $m/z$ 399[M-H] <sup>-</sup>  |

10

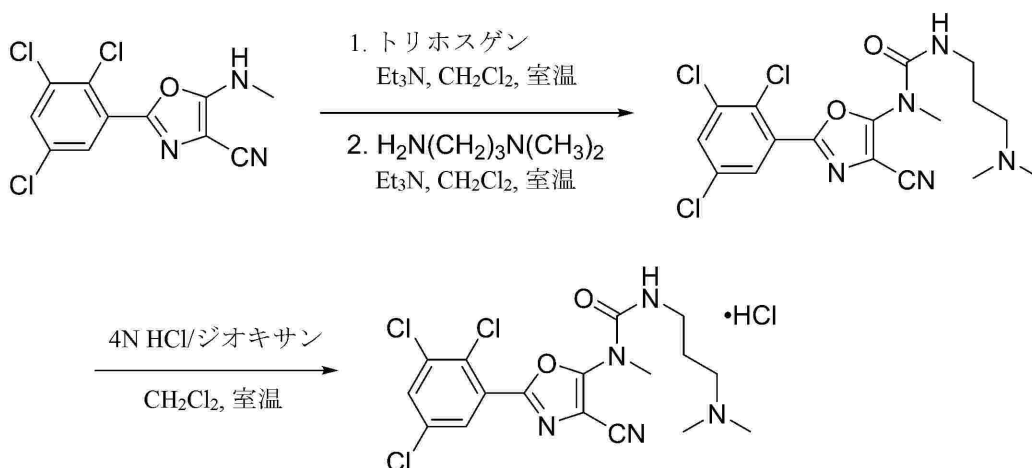
20

【0119】

1-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1-メチル尿素ヒドロクロリド (化合物66) の調製

【化12】

30



40

【0120】

ステップ1. 1-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1-メチル尿素

無水ジクロロメタン (0.6 mL) 中のトリホスゲン (983 mg、0.33 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (0.6 mL) 中の5-(メチルアミノ)-2-(2,

50

3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-4-カルボニトリル (100 mg、0.33 mmol) の溶液に、室温の窒素下で滴下して加え、その後、得られた懸濁液を室温で5分間攪拌した。無水ジクロロメタン (0.3 mL) 中のトリエチルアミン (0.10 mL、0.73 mmol) の溶液を滴下して加え、得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を無水ジクロロメタン (4.0 mL) に室温の窒素下で溶解した。3-ジメチルアミノプロピルアミン (83  $\mu$ L、0.66 mmol)、次いでトリエチルアミン (91  $\mu$ L、0.66 mmol) を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 $\times$ 20 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、(2:18:80の濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン)/ジクロロメタン (25:75 $\rightarrow$ 75:25の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、続いて (2:18:80の濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン)/ジクロロメタン (0:100 $\rightarrow$ 20:80の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる第2の精製を行って、1-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-1-メチル尿素 (26 mg、18%) に黄色の固体を提供した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.11-8.08 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.27 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H) ppm.

10

20

【0121】

ステップ2. 1-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-1-メチル尿素ヒドロクロリド

塩酸 (16  $\mu$ L、0.066 mmol、4Nジオキサン溶液) を、無水ジクロロメタン (2 mL) 中の1-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-1-メチル尿素 (26 mg、0.060 mmol) の溶液に、室温の窒素下で加え、その後、得られた懸濁液をジエチルエーテル (20 mL) で粉砕した。固体を減圧下で濾過して回収して、1-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-1-メチル尿素ヒドロクロリド (25 mg、83%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.63 (br s, 1H), 10.21 (br s, 2H), 8.27-8.16 (m, 2H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 430 [M + H]<sup>+</sup>.

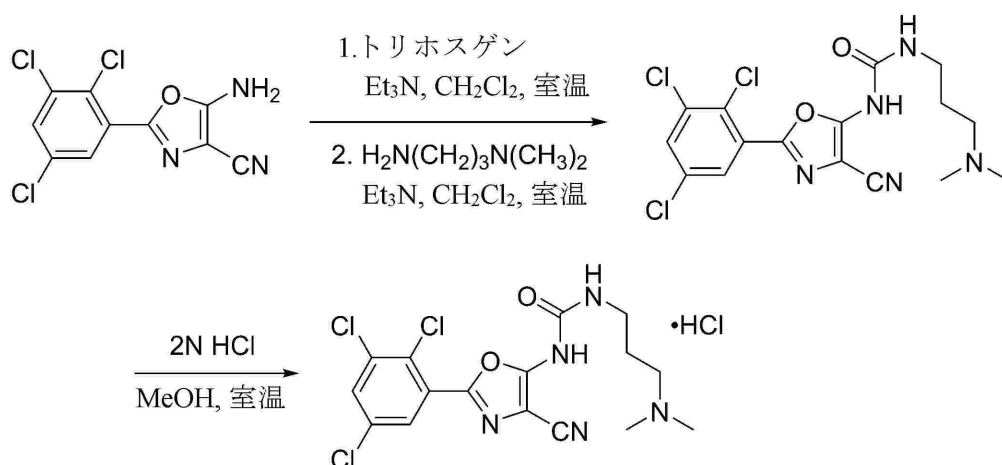
30

【0122】

1-(4-シアノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ) プロピル) 尿素ヒドロクロリド (化合物67) の調製

40

## 【化 1 3】



10

## 【0 1 2 3】

ステップ 1. 1-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)尿素

無水ジクロロメタン (0.9 mL) 中のトリホスゲン (103 mg、0.35 mmol) の溶液を、無水ジクロロメタン (0.9 mL) 中の 5-アミノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (100 mg、0.35 mmol) の溶液に室温の窒素下で滴下して加え、その後、得られた懸濁液を室温で 5 分間攪拌した。無水ジクロロメタン (0.5 mL) 中のトリエチルアミン (0.11 mL、0.76 mmol) の溶液を滴下して加え、得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を無水ジクロロメタン (4.0 mL) に室温の窒素下で溶解した。3-ジメチルアミノプロピルアミン (65  $\mu$ L、0.52 mmol)、次いでトリエチルアミン (95  $\mu$ L、0.69 mmol) を加え、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3  $\times$  20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2  $\times$  20 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、(2:18:80 の濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン) ジクロロメタン (0:100  $\rightarrow$  50:50 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、続いて (2:18:80 の濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン) /ジクロロメタン (0:100  $\rightarrow$  50:50 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる第 2 の精製を行って、1-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)尿素 (33 mg、23%) に黄色の固体を提供した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.94 (br s, 2H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.97–3.85 (m, 2H), 2.31–2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.82–1.71 (m, 2H) ppm。

20

30

40

## 【0 1 2 4】

ステップ 2. 1-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)尿素ヒドロクロリド

2N 塩酸 (45  $\mu$ L、0.090 mmol) を、メタノール (2 mL) 中の 1-(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)尿素 (33 mg、0.080 mmol) の溶液に、室温の窒素下で加え、その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を無水アセトニトリル (2 mL) に再溶解し、溶媒を減圧下で除去し、凍結乾燥させて、3-(ジメチルアミノ)プロピル (4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)カ

50

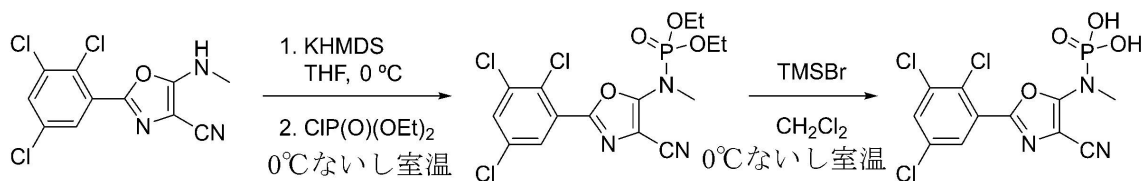
ルバマートヒドロクロリド (30 mg、82%) を明黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.83 (br s, 1H), 8.75 (br s, 2H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15–3.07 (m, 2H), 2.78–2.74 (m, 6H), 2.00–1.90 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 416 [M + H]<sup>+</sup>.

【0125】

(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)ホスホルアミド酸(化合物68)の調製

【化14】

10



【0126】

ステップ1. ジエチル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)ホスホルアミダート

20

カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDs、0.94 mL、0.94 mmol、1.0 M THF 溶液、1.5 当量)を、無水THF(5.7 mL、30 体積のオキサゾール)中の5-(メチルアミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(190 mg、0.63 mmol)の溶液に、0°Cの窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を10分間攪拌した。クロリドリン酸ジエチル(0.27 mL、1.9 mmol、3.0 当量)を滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計2時間攪拌した。この混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL)へと注ぎ、酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル/ヘプタン(0:100→50:50の勾配)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジエチル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)ホスホルアミダート(190 mg、69%)を明黄褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.35–4.14 (m, 4H), 3.41 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 1.63 (br s, 1H), 3.40 (t, J = 7.02 Hz, 6H) ppm.

30

【0127】

ステップ2. (4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)ホスホルアミド酸

40

プロモトリメチルシラン(0.55 mL、4.3 mmol、10.0 当量)を、無水ジクロロメタン(1.9 mL、10 体積のホスホルアミダート)中のジエチル(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)ホスホルアミダート(190 mg、0.43 mmol)の溶液に、0°Cの窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計17時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をTHF(5 mL)に溶解し、水(1 mL)で処理し、この二相混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、アセトニトリル/水(0:100→100:0の勾配)で溶離する逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、(4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)(メチル)ホスホルアミド酸(71 mg、43%)をオフホワイト色の固体として生成した。<sup>1</sup>H

50

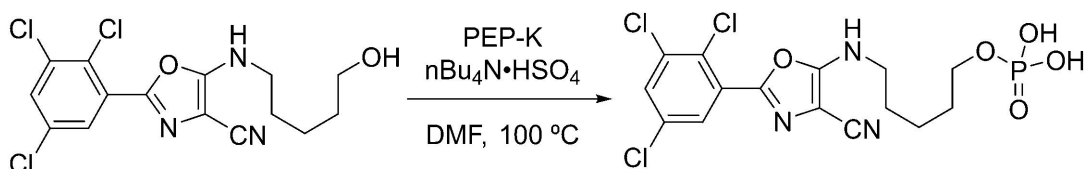


NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.98 (br s, 2H), 2.98 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H) ppm.

【0128】

5-((4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)アミノ)ペンチル二水素ホスファート(化合物51)の調製

【化15】



10

【0129】

無水DMF(4.1mL、21体積のオキサゾール)を、5-((5-ヒドロキシペンチル)-アミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(200mg、0.54mmol)、テトラブチルアンモニウムビスルファート(109mg、0.32mmol、0.60当量)及びホスホエノールピルビン酸-カリウム塩(PEP-K、646mg、3.2mmol、6.0当量)を含有するフラスコへ、室温の窒素下に入れ、その後、この混合物を100℃まで加熱して6時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、アセトニトリル/水(5:95→100:0の勾配)で溶離する逆相カラムクロマトグラフィーによって直接精製して、5-((4-シアノ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-5-イル)アミノ)ペンチル二水素ホスファート(154mg、63%)をオフホワイト色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.80 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.35 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H) ppm; ESI MS  $m/z$  454  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

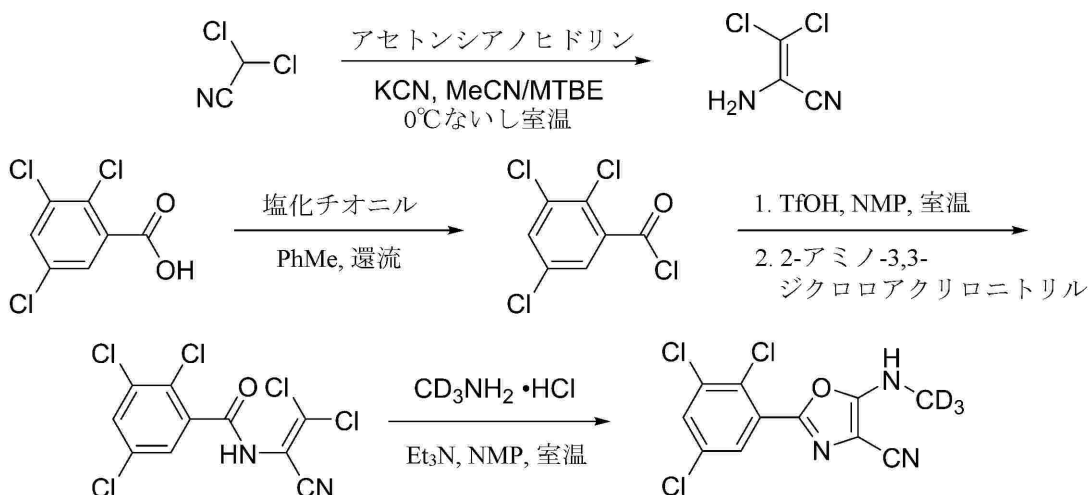
20

30

【0130】

5-(メチル- $d_3$ )アミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(化合物44)の調製

【化16】



40

50

## 【0131】

ステップ1. 2-アミノ-3, 3-ジクロロアクリロニトリル

ジクロロアセトニトリル (14.6 g、181.9 mmol) を、無水メチルtert-ブチルエーテル (180 mL) 及び無水アセトニトリル (720 mL) の混合物へ、0℃の窒素下で、遮光のためにホイル内に巻かれた2 L フラスコ内で加えた。アセトンシアノヒドリン (18.3 mL、200.1 mmol) に続いて青化カリウム (236 mg、3.64 mmol) を加え、得られた混合物を室温まで緩徐に加温し、合計18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、遮光のために覆ったフラスコ内でメチルtert-ブチルエーテル (150 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) との間に分画し、この二相混合物を室温で遮光下で2時間撹拌した。有機相を回収し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3×100 mL) で洗浄した。次いで、水性洗浄液をメチルtert-ブチルエーテル (2×100 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム及び活性炭 (6 g) で処理し、得られた混合物を室温で遮光下で30分間撹拌した。この混合物を減圧下でセライトで濾過し、濾液の溶媒を減圧下で除去した。乾燥させた残渣を、遮光のために覆ったフラスコ内でメチルtert-ブチルエーテル (100 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) との間に再度分画し、この二相混合物を室温で遮光下で2.5時間撹拌した。有機相を回収し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (4×75 mL) で洗浄した。次いで、水性洗浄液をメチルtert-ブチルエーテル (3×75 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム及び活性炭 (6 g) で処理し、得られた混合物を室温で遮光下で20分間撹拌した。この混合物を減圧下でセライトで濾過し、濾液の溶媒を減圧下で遮光下で除去して、2-アミノ-3, 3-ジクロロアクリロニトリル (15.3 g、69%) を明黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (br s, 2H) ppm.

10

20

## 【0132】

ステップ2. 2, 3, 5-トリクロロベンゾイルクロリド

塩化チオニル (5.27 g、44.3 mmol) を、無水トルエン (48 mL) 中の2, 3, 5-トリクロロ安息香酸 (2.00 g、8.87 mmol) の溶液に室温の窒素下で少量ずつ加え、その後、この混合物を加熱還流して4.5時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、トルエン (5 mL) での処理の3回の反復に続いて減圧下での溶媒除去に供して、2, 3, 5-トリクロロベンゾイルクロリド (2.16 g、定量的) を橙色の蠟状固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm.

30

## 【0133】

ステップ3. 2, 3, 5-トリクロロ-N-(2, 2-ジクロロ-1-シアノビニル)ベンズアミド

トリフルオロメタンスルホン酸 (N-メチルピロリジノン中の0.88 M 溶液、52.9 mL、46.6 mmol) を、添加漏斗を介して、無水N-メチルピロリジノン (24 mL) 中の2, 3, 5-トリクロロベンゾイルクロリド (10.78 g、44.4 mmol) の溶液に、0℃の窒素下で、遮光のためにホイルに巻かれたフラスコ内で緩徐に加えた。2-アミノ-3, 3-ジクロロアクリロニトリル (6.68 g、48.8 mmol) を少量ずつ加え、得られた混合物を室温まで緩徐に加温し、合計18時間撹拌した。この混合物を水 (300 mL) で希釈し、得られた固体を減圧下での濾過によって回収し、水 (100 mL) で洗浄した。この固体を、遮光するためにホイルに巻かれたフラスコ内の酢酸エチル (1.5 L) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去して、2, 3, 5-トリクロロ-N-(2, 2-ジクロロ-1-シアノビニル)ベンズアミド (14.2 g、93%) を黄色の固体として得た (14.2 g、93%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1

40

50

H) ppm。

【0134】

ステップ4. 5-((メチル-d<sub>3</sub>)アミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル

遮光するためにホイルで巻かれたフラスコ内で、メタン-d<sub>3</sub>-アミンヒドロクロリド (0.107 g、1.52 mmol) を、無水N-メチルピロリジノン (1.10 mL) 中の2,3,5-トリクロロ-N-(2,2-ジクロロ-1-シアノビニル)ベンズアミド (350 mg、1.02 mmol) の溶液に、室温の窒素下で少量ずつ加え、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。追加のメタン-d<sub>3</sub>-アミンヒドロクロリド (20.0 mg、0.284 mmol) を加え、この混合物を室温でさらに4時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、得られた固体を減圧下での濾過によって回収し、水 (50 mL) で洗浄した。この固体を、酢酸エチル/ヘプタン (0:100→30:70 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、5-((メチル-d<sub>3</sub>)アミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (110 mg、34%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H) ppm; ESI MS m/z 304 [M + H]<sup>+</sup>。

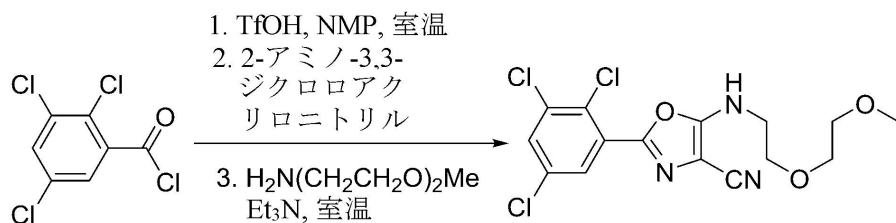
10

【0135】

5-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (化合物32) の調製

20

【化17】



30

【0136】

遮光するためにホイルに巻かれたフラスコ内で、トリフルオロメタンスルホン酸 (78 μL、0.887 mmol) を、無水N-メチルピロリジノン (1.0 mL) 中の2,3,5-トリクロロベンゾイルクロリド (216 mg、0.887 mmol) の溶液に室温の窒素下で加えた。2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル (133 mg、0.976 mmol) を少量ずつ加え、得られた混合物を室温まで緩徐に加熱し、合計18時間攪拌した。トリエチルアミン (0.61 mL、4.43 mmol)、次いで2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-アミン (0.17 mL、1.33 mmol) を加え、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物を水 (40 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (3×20 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/ジクロロメタン (0:100→10:90 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (化合物32、99 mg、28%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.20 (s, 3H) ppm; ESI MS m/z 390 [M + H]<sup>+</sup>。

40

50

## 【0137】

5-(メチルアミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(化合物1)の調製-合成経路1

## 【化18】



10

## 【0138】

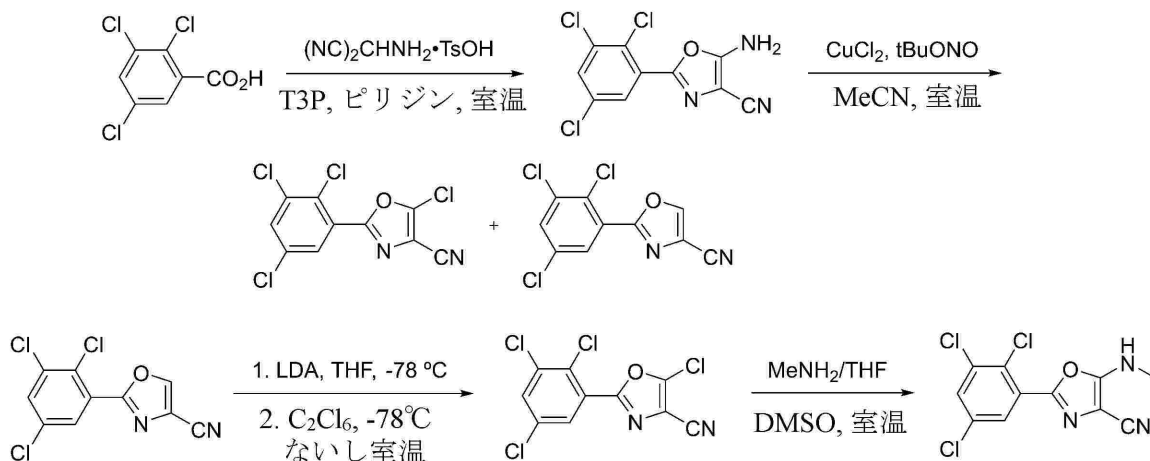
遮光するためにホイルに巻かれたフラスコ内で、メタンスルホン酸(1.44 mL、22.2 mmol)を、無水N-メチルピロリジノン(24 mL)中の2,3,5-トリクロロベンゾイルクロリド(5.43 g、22.2 mmol)の溶液に室温の窒素下で滴下して加えた。2-アミノ-3,3-ジクロロアクリロニトリル(3.34 g、24.4 mmol)を少量ずつ加え、得られた混合物を室温まで緩徐に加熱し、合計18時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、その後、ジイソプロピルエチルアミン(19.3 mL、111 mmol)、続いてメチルアミン(22.2 mL、44.4 mmol、2.0 MのTHF溶液)を加え、得られた混合物を緩徐に室温まで加熱し、合計188時間攪拌した。この混合物を水(500 mL)で希釈し、固体を減圧下で濾過により回収した。この固体をメタノール(50 mL)で30分間粉碎し、その後、固体を減圧下で濾過により回収して、5-(メチルアミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(5.27 g、78%)をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm; ESI MS m/z 302 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0139】

5-(メチルアミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル(化合物1)の調製-合成経路2

## 【化19】



40

## 【0140】

以下に記載する合成経路は、Rai, G., et al. J. Med. Chem., 2

50

014, 57, 4035-4048に記載されている。

【0141】

ステップ1. 5-アミノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル

1-プロパンホスホン酸無水物溶液 (T3P、54 mL、50%酢酸エチル溶液、93.1 mmol、2.1当量)を、無水ピリジン (200 mL、20容積の酸)中の2, 3, 5-トリクロロ安息香酸 (10.0 g、44.3 mmol) 及びアミノマロノニトリル p-トルエンスルホナート (11.8 g、46.6 mmol、1.05当量)の混合物へ、室温の窒素下で滴下して加え、その後、得られた混合物を室温で22時間攪拌した。この混合物を水 (1.2 L)へ注ぎ、20分間攪拌し、固体を減圧下で濾過により回収し、水 (2×30 mL)で洗浄し、50℃の高真空下で一晩乾燥させて、5-アミノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (11.04 g、86%)を明桃色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.22 (br s, 2H) ppm; ESI MS m/z 288 [M + H]<sup>+</sup>.

10

【0142】

ステップ2. 5-アミノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル由来の5-クロロ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル

亜硝酸tert-ブチル (1.7 mL、13.9 mmol、2.0当量)を、無水アセトニトリル (40 mL、20体積のオキサゾール)中の塩化銅 (II) (1.86 g、13.9 mmol、2.0当量) 及び5-アミノ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (2.0 g、6.9 mmol)の懸濁液に室温の窒素下で緩徐に滴下して加え、その後、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を1Nの塩化水素溶液 (100 mL)で希釈し、酢酸エチル (80 mL)で抽出した。この有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (60 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン (0:100→10:90の勾配)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-クロロ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (548 mg、26%)をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm; ESI MS m/z 307 [M + H]<sup>+</sup>。溶離を持続させると、副産物である2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (215 mg、11%)を明黄色の固体の単離につながった。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm; ESI MS m/z 274 [M + H]<sup>+</sup>.

20

30

【0143】

ステップ2a. 2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル由来の5-クロロ-2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル

n-ブチリチウム (1.24 mL、2.5 Mヘキサン溶液、3.11 mmol、1.05当量)を、無水THF (20 mL、25体積のオキサゾール)中の2-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (810 mg、2.96 mmol)の溶液に、-78℃の窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を-78℃で15分間攪拌した。固体のヘキサクロロエタン (757 mg、3.20 mmol、1.1当量)を一度に加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計1時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)で希釈し、酢酸エチル (2×80 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン (0:100→15:85の勾配)

40

50

で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-クロロ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (230 mg、25%) を明黄色の固体として得た。

#### 【0144】

ステップ3. 5-(メチルアミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル

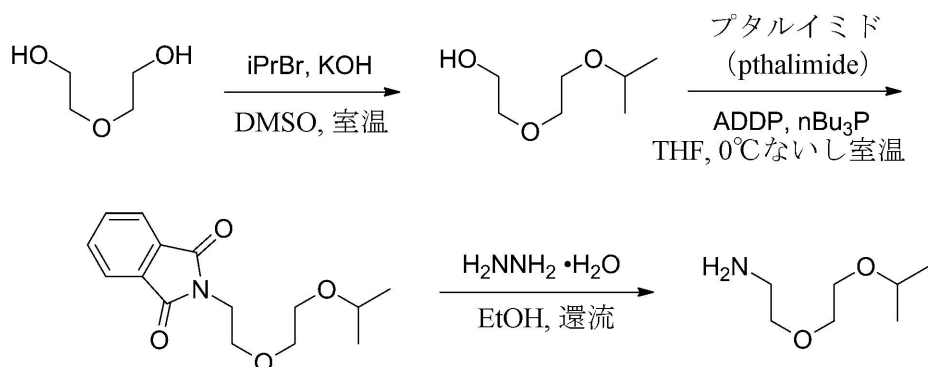
メチルアミン (8.9 mL、2.0 M の THF 溶液、17.8 mmol、10.0 当量) を、無水 DMSO (16 mL、30 体積のオキサゾール) 中の 5-クロロ-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (548 mg、1.80 mmol) の溶液に、室温の窒素下で加え、その後、得られた混合物を室温で 4 時間 10  
 攪拌した。この混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) へと注ぎ、酢酸エチル (2×70 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン (0:100→40:60 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(メチルアミノ)-2-(2,3,5-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル (化合物 1、340 mg、63%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H  
 NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H) ppm; ESI MS m/z 302 [M + H]<sup>+</sup>。 20

#### 【0145】

中間体アミンの調製

2-(2-イソプロポキシエトキシ)エタン-1-アミンの調製

#### 【化20】



30

#### 【0146】

ステップ1. 2-(2-イソプロポキシエトキシ)エタン-1-オール

ジエチレングリコール (8.63 g、81.30 mmol) を無水 DMSO (110 mL) へ室温の窒素下で入れ、この溶液を 20 分間攪拌した。水酸化カリウム (5.02 g、89.43 mmol) 及び 2-ブロモプロパン (3.81 mL、40.62 mmol) を順次加え、その後、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を水 (500 mL) で希釈し、2 N の HCl (5 mL) で処理し、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2-(2-イソプロポキシエトキシ)エタノール (339 mg、6%) を淡黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74–3.57 (m, 9H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm。 40

#### 【0147】

ステップ2. 2-(2-(2-イソプロポキシエトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

50

1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (638 mg、2.52 mmol) 及びフタルイミド (370 mg、2.74 mmol) を、無水 THF (20.8 mL) 中の 2 - (2 - イソプロポキシエトキシ) エタノール (339 mg、2.29 mmol) の溶液に、0 °C (氷 / 水浴) の窒素下で、順次加え、その後、トリ - n - ブチルホスフィン (0.68 mL、2.74 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を室温まで緩徐に加温し、合計 18 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル / ジクロロメタン (0 : 100 → 50 : 50 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (2 - (2 - イソプロポキシエトキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (471 mg、74%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 3H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm.

10

【0148】

ステップ 3. 2 - (2 - イソプロポキシエトキシ) エタン - 1 - アミン

ヒドラジン - 水和物 (0.11 mL、3.40 mmol) を、エタノール (15.5 mL) 中の 2 - (2 - (2 - イソプロポキシエトキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (471 mg、1.70 mmol) の溶液に、室温の窒素下で加え、その後、この混合物を加熱還流して、2 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去して、2 - (2 - イソプロポキシエトキシ) エタンアミン (256 mg、>99%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.61 - 3.56 (m, 5H), 3.51 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm.

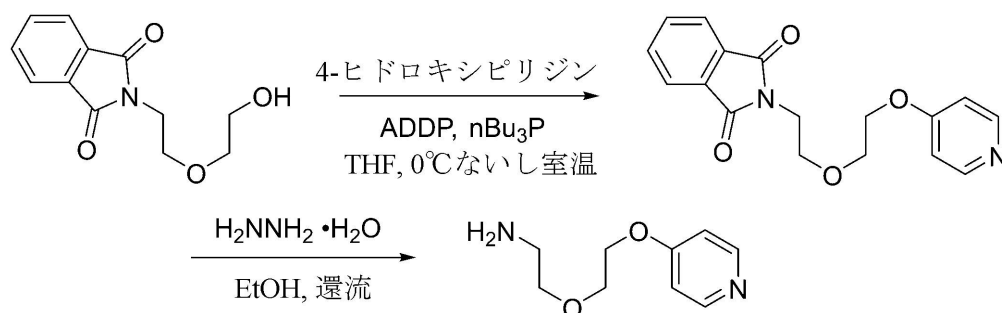
20

【0149】

2 - (2 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ) エタン - 1 - アミンの調製

【化 21】

30



40

【0150】

ステップ 1. 2 - (2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) プロポキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

4 - ヒドロキシピリジン (1.94 g、20.41 mmol) 及び 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (6.44 g、25.51 mmol) を、無水 THF (94.4 mL) 中の 2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (4.00 g、17.00 mmol) の溶液に、0 °C (氷 / 水浴) の窒素下で順次加え、その後、トリ - n - ブチルホスフィン (6.37 mL、25.51 mmol) を滴下して加えた。この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計 18 時間攪拌した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機

50

抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（60 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、0℃まで20分間冷却し、その後、減圧下での濾過によって固体を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を、メタノール／酢酸エチル（0：100→40：60の勾配）で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-（2-（3-（ピリジン-4-イル）プロポキシ）エチル）イソインドリン-1，3-ジオン（1.48 g、28%）をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  8.36-8.34（m，2H），7.83-7.80（m，2H），7.72-7.69（m，2H），6.73-6.71（m，2H），4.12-4.09（m，2H），3.94-3.90（m，2H），3.87-3.80（m，4H）ppm。

10

## 【0151】

ステップ2．2-（2-（ピリジン-4-イルオキシ）エトキシ）エタン-1-アミンヒドラジン-水和物（0.30 mL、9.50 mmol）を、エタノール（43 mL）中の2-（2-（3-（ピリジン-4-イル）プロポキシ）エチル）イソインドリン-1，3-ジオン（1.48 g、4.75 mmol）の溶液に室温の窒素下に加え、その後、この混合物を加熱還流して、1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を、メタノール／ジクロロメタン（0：100→4：96の勾配）で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-（2-（ピリジン-4-イルオキシ）エトキシ）エタン-1-アミン（189 mg、22%）を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  8.44-8.42（m，2H），6.84-6.82（m，2H），4.20-4.16（m，2H），3.86-3.83（m，2H），3.58（t，J = 5.1 Hz，2H），2.90（t，J = 5.1 Hz，2H）ppm。

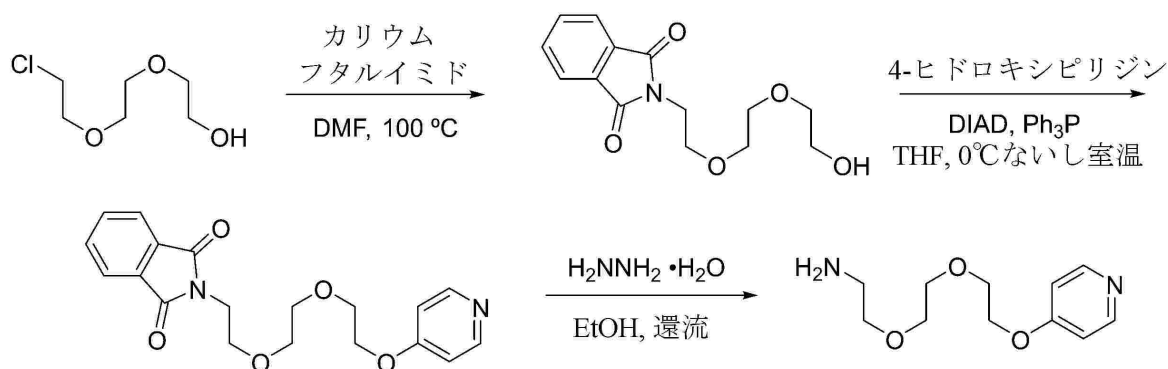
20

## 【0152】

2-（2-（2-（ピリジン-4-イルオキシ）エトキシ）エトキシ）エタン-1-アミンの調製

## 【化22】

30



40

## 【0153】

ステップ1．2-（2-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチル）イソインドリン-1，3-ジオン

フタルアミドカリウム（2.42 g、13.05 mmol）を、無水DMF（14.5 mL）中の2-（2-（2-クロロエトキシ）エトキシ）エタン-1-オール（1.72 mL、11.86 mmol）の溶液に室温の窒素下に加え、その後、この混合物を100℃まで加熱して18時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、固体を減圧下での濾過によって取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（60 mL）で希釈し、ジクロロメタン（2×40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水

50



溶液 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (2.66 g, 80%) を淡黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 6H), 3.55-3.50 (m, 2H) ppm.

【0154】

ステップ2. 2-(2-(2-(2-(ピリジン-4-オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

トリフェニルホスフィン (2.33 g, 8.92 mmol) を、無水THF (30 mL) 中の2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (1.66 g, 5.94 mmol)、4-ヒドロキシピリジン (0.85 g, 8.92 mmol) 及びジイソプロピルアゾジカルボキシラート (1.75 mL, 8.92 mmol) の溶液に0℃ (氷/水浴) の窒素下に加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計18時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/酢酸エチル (0:100→40:60の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-(2-(2-(ピリジン-4-オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (664 mg, 31%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43-8.39 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 4H) ppm.

【0155】

ステップ3. 2-(2-(2-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミン

ヒドラジン-水和物 (0.12 mL, 3.72 mmol) を、エタノール (20 mL) 中の2-(2-(2-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (664 mg, 1.86 mmol) の溶液に室温の窒素下に加え、その後、この混合物を加熱還流して、1.5時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を、メタノール/ジクロロメタン (0:100→100:0の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-(2-(2-(ピリジン-4-オキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミン (174 mg, 41%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34-8.32 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.51 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.4 Hz, 2H) ppm.

【0156】

2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エタン-1-アミンの調製

10

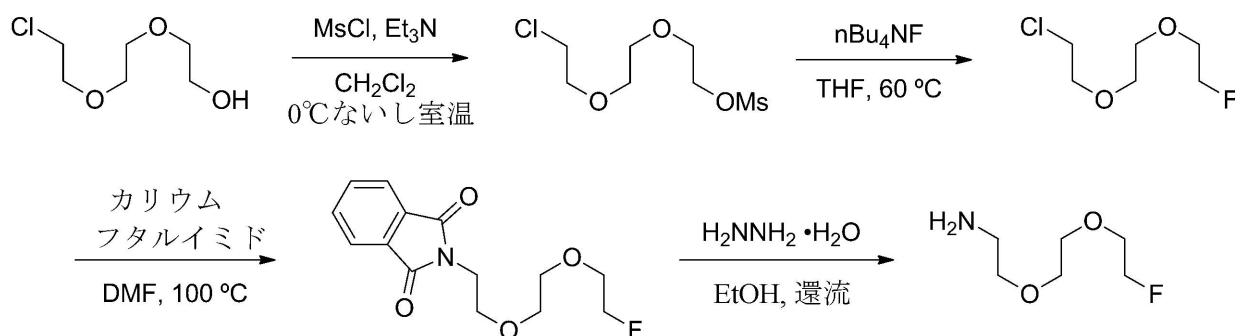
20

30

40

50

## 【化 2 3】



10

## 【0157】

ステップ1. 2-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エチル)メタンスルホナート  
メタンスルホニルクロリド (1.84 mL、23.72 mmol) を、無水ジクロロメタン中の2-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (1.72 mL、11.86 mmol) 及びトリエチルアミン (4.93 mL、35.58 mmol) の溶液に、0°C (氷/水浴) の窒素下で緩徐に滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計3.5時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、有機層を回収し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エチル)メタンスルホナート (2.92 g、>99%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.40–4.37 (m, 2H), 3.80–3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.65–3.61 (m, 2H), 3.08 (s, 3H) ppm。

20

## 【0158】

ステップ2. 1-クロロ-2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エタン)テトラブチルアンモニウムフルオリド (23.72 mL、23.72 mmol、1.0 MのTHF溶液) を、無水THF (1.0 mL) 中の2 (2.92 g、11.86 mmol) の溶液に室温の窒素下で加え、その後、この混合物を60°Cまで加熱して、18時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、水 (2×100 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、1-クロロ-2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エタン) (1.44 g、72%) を琥珀色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.66–4.47 (m, 2H), 3.88–3.79 (m, 2H), 3.77–3.74 (m, 2H), 3.72–3.70 (m, 4H), 3.67–3.62 (m, 2H) ppm。

30

## 【0159】

ステップ3. 2-(2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) フタルイミドカリウム (1.71 g、9.26 mmol) を、無水DMF (10.4 mL) 中の1-クロロ-2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エタン) (1.44 g、8.41 mmol) の溶液に室温の窒素下で加え、その後、この混合物を100°Cまで加熱して、18時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、固体を減圧下での濾過によって取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2-(2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン) (441 mg、19%) を琥珀色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 M

40

50

H z, C D C l<sub>3</sub>) δ 7.87–7.82 (m, 2 H), 7.75–7.67 (m, 2 H), 4.58–4.39 (m, 2 H), 3.93–3.86 (m, 2 H), 3.77–3.72 (m, 2 H), 3.70–3.62 (m, 6 H) p p m.

【0160】

ステップ4. 2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エタン-1-アミン

ヒドラジン-水和物 (0.10 mL、3.14 mmol) を、エタノール (14 mL) 中の 2-(2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (441 mg、1.57 mmol) の溶液に室温の窒素下に加え、その後、この混合物を加熱還流して、1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去して、2-(2-(2-フルオロエトキシ)エトキシ)エタン-1-アミン (146 mg、62%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C D C l<sub>3</sub>) δ (300 MHz, C D C l<sub>3</sub>) δ 4.67–4.48 (m, 2 H), 3.72–3.63 (m, 6 H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2 H) p p m.

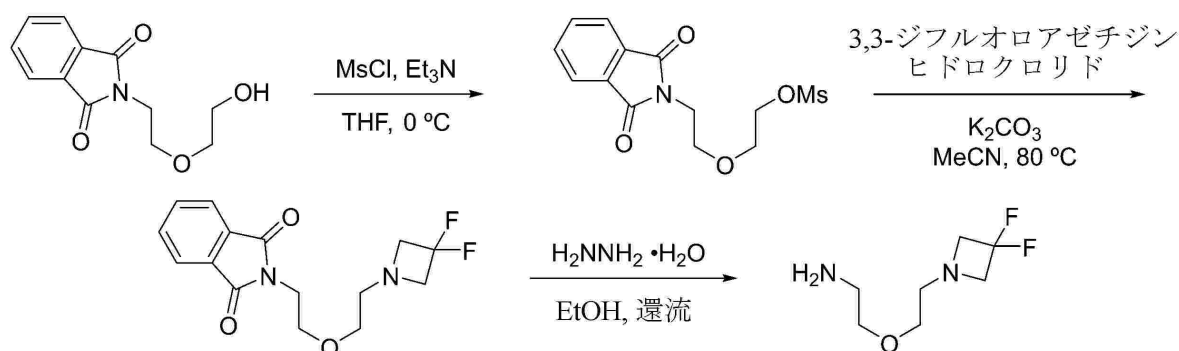
10

【0161】

2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)エタン-1-アミンの調製

【化24】

20



30

【0162】

ステップ1. 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エチルメタンスルホナート

トリエチルアミン (0.44 mL、3.18 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.17 mL、2.22 mmol) を、無水 T H F (20 mL) 中の 2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (0.50 g、2.12 mmol) の溶液に、0 °C (氷/水浴) の窒素下に加え、その後、この混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。この混合物を水 (75 mL) で希釈し、室温まで加温し、酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エチルメタンスルホナート (0.61 g、91%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C D C l<sub>3</sub>) δ 7.88–7.82 (m, 2 H), 7.77–7.69 (m, 2 H), 4.34–4.28 (m, 2 H), 3.91 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.79–3.70 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H) p p m.

40

【0163】

ステップ2. 2-(2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

3,3-ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド (0.13 g、1.02 mmol) 及び

50

炭酸カリウム (0.42 g、3.06 mmol) を、密閉した反応容器内の無水アセトニトリル (3.5 mL) 中の 2-(2-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)エトキシ)エチルメタンスルホナート (0.30 g、0.50 mmol) の溶液に室温の窒素下で加え、その後、容器を密閉し、この混合物を 80℃まで加熱して 18 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、固体を減圧下での濾過によって取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を、酢酸エチル／ヘプタン (0:100→50:50 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (194 mg、73%) を白色の固体として得た。ESI MS m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0164】

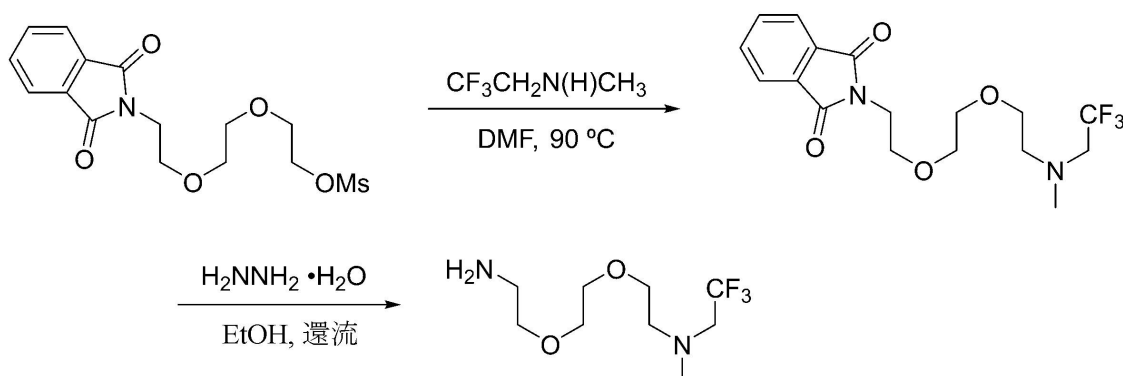
ステップ 3. 2-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エタン-1-アミンヒドラジーン水和物 (61 μL、1.05 mmol) を、エタノール (6 mL) 中の 2-(2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (194 mg、0.63 mmol) の溶液に室温の窒素下で加え、その後、この混合物を加熱還流して、5 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去して、2-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エタン-1-アミン (111 mg、98%) をオフホワイト色の半固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 (t, J = 12.1 Hz, 4H), 3.55–3.48 (m, 4H), 3.26 (br s, 2H), 2.97–2.90 (m, 2H), 2.82–2.76 (m, 2H) ppm; ESI MS m/z 181 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0165】

N-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミンの調製

【化25】



30

【0166】

ステップ 1. 2-(2-(2-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

N-メチルN-トリフルオロエチルアミン (0.50 g、4.42 mmol) を、密閉した反応容器内の無水DMF (5.0 mL) 中の 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エチルメタンスルホナート (0.28 g、0.88 mmol) の溶液に室温の窒素下で加え、その後、容器を密閉し、この混合物を 80℃まで加熱して 96 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を 10% 塩化リチウム水溶液 (2×30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (2×30 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル／ヘプタン (0:100→50:50 の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー

50

によって精製して、2-(2-(2-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(174mg、59%)を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88–7.81 (m, 2H), 7.75–7.68 (m, 2H), 3.92 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.04 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm。

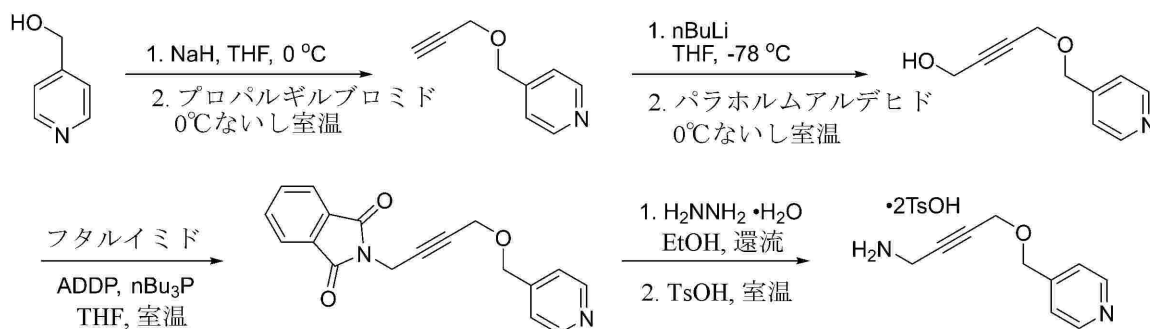
【0167】

ステップ2. N-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン

ヒドラジン-水和物(50  $\mu\text{L}$ 、1.05 mmol)を、エタノール(5 mL)中の2-(2-(2-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(174mg、0.53 mmol)の溶液に室温の窒素下に加え、その後、この混合物を加熱還流して、4時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去して、N-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン(97mg、92%)をオフホワイト色の半固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.62–3.55 (m, 2H), 3.47 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.12 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 2.86 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 2.83–2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H) ppm。

【0168】

4-(ピリジン-4-イルメトキシ)ブター-2-イン-1-アミンジトシラートの調製  
【化26】



【0169】

ステップ1. 4-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)ピリジン

水素化ナトリウム(1.47g、36.6 mmol、鉱油中の60%懸濁液)を、無水THF(200 mL)中の4-ピリジンメタノール(2.00g、18.3 mmol)の溶液に、窒素下で0 °C(氷/水浴)で部分的に添加し、その後、混合物を0 °Cで30分間攪拌した。プロパルギルブロマイド(4.0 mL、36.6 mmol)を滴下し、その後、混合物をゆっくりと室温に温め、合計23時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)、次いで、水(300 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/ジクロロメタン(0:100→10:90の勾配)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)ピリジン(1.89 g、72%)を橙色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58–8.56 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.24 (d,  $J = 2.4$  Hz

, 2 H), 2.51 (t, J = 2.3 Hz, 1 H) ppm.

【0170】

ステップ2. 4 - (ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-オール

n-ブチルリチウム (6.16 mL、15.4 mmol、ヘキサン中の2.5 M 溶液) を、無水THF (27.8 mL) 中の4-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ) メチル) ピリジン (1.89 g、12.8 mmol) の溶液に-78℃の窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで0℃まで加温した (氷/水浴)。パラホルムアルデヒド (0.91 g) を一度に加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計12時間攪拌した。この反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL)、次いで、水 (200 mL) で急冷し、酢酸エチル (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/ジクロロメタン (0:100→10:90の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-オール (0.99 g、44%) を不透明な油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48-8.46 (m, 2 H), 7.27-7.24 (m, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 4.18-4.16 (m, 4 H) ppm.

10

【0171】

ステップ3. 2 - (4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

トリ-n-ブチルホスフィン (1.67 mL、6.70 mmol) を、無水THF (27.9 mL) 中の1, 1'-((アゾジカルボニル) ジピペリジン (1.55 g、6.14 mmol)、フタルイミド (0.90 g、6.14 mmol) 及び4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-オール (0.99 g、5.58 mmol) の溶液に、0℃ (氷/水浴) の窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計18時間攪拌した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル/ジクロロメタン (0:100→60:40の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (920 mg、54%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 7.89-7.87 (m, 2 H), 7.76-7.73 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.51 (t, J = 1.8 Hz, 2 H), 4.22 (t, J = 1.8 Hz, 2 H) ppm.

20

30

【0172】

ステップ4. 4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-アミンジトシラート

ヒドラジン-水和物 (0.09 mL、2.93 mmol) を、エタノール (13 mL) 中の2 - (4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (448 mg、1.46 mmol) の溶液に室温の窒素下で加え、その後、この混合物を加熱還流して、1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液をp-トルエンスルホン酸 (505 mg、2.93 mmol) で処理し、溶媒を減圧下で除去して、4-((ピリジン-4-イルメトキシ) ブター-2-イン-1-アミンジトシラート (809 mg、>99%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56-8.54 (m, 2 H), 7.49-7.46 (m, 4 H), 7.33-7.31 (m, 2 H), 7.13-7.10 (m, 4 H), 4.60 (s, 2 H), 4.33 (t, J = 1.8 Hz, 2 H), 3.84 (t, J = 1.8 Hz, 2 H)

40

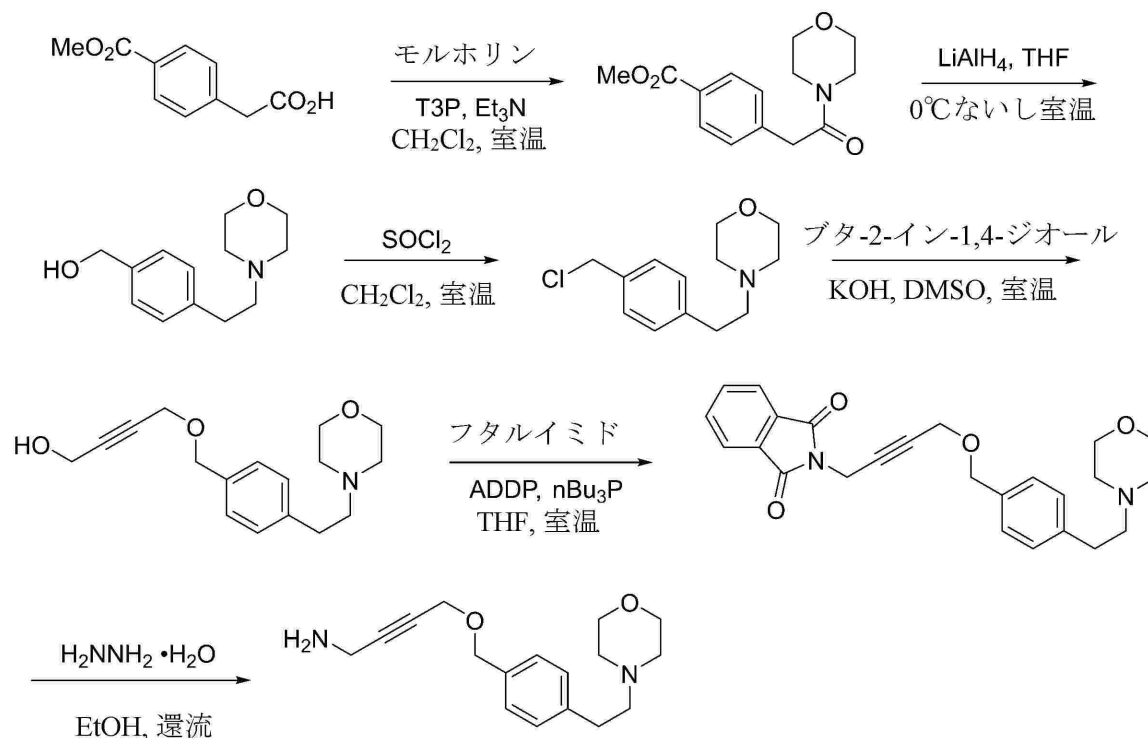
50

, 2.51–2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 6H) ppm.

【0173】

4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブタ-2-イン-1-アミンの調製

【化27】



10

20

【0174】

ステップ1. メチル 4-((2-モルホリノ-2-オキソエチル)ベンゾアート

プロパンホスホン酸無水物 (26.1 mL、43.8 mmol、50 重量% 酢酸エチル溶液) を、添加漏斗を介して、無水ジクロロメタン (122.3 mL) 中のモルホリン (3.38 mL、38.6 mmol)、トリエチルアミン (10.7 mL、77.1 mmol) 及び 2-((4-(メトキシカルボニル)フェニル)酢酸 (5.00 g、25.7 mmol) の溶液に 0°C (氷/水浴) の窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計 18 時間攪拌した。この反応物を水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、メチル 4-((2-モルホリノ-2-オキソエチル)ベンゾアート (6.75 g、>99%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02–7.98 (m, 2H), 7.33–7.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.52–3.49 (m, 2H), 3.44–3.41 (m, 2H) ppm.

30

40

【0175】

ステップ2. (4-((2-モルホリノエチル)フェニル)メタノール

無水 THF (45.6 mL) 中のメチル 4-((2-モルホリノ-2-オキソエチル)ベンゾアート (3.00 g、11.40 mmol) の溶液を、無水 THF (25 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (17 mL、34.10 mmol、2.0 M の THF 溶液) の溶液に、0°C (氷/水浴) の窒素下で添加漏斗を介して滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計 18 時間攪拌した。この反応物を 2 N 水酸化ナトリウ

50

ム溶液 (0.5 mL) で急冷し、得られた固体を減圧下で濾過により取り出した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)メタノール (2.81 g、>99%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.80–2.74 (m, 2H), 2.58–2.47 (m, 6H) ppm。

【0176】

10

ステップ3. 4-(4-(クロロメチル)フェネチル)モルホリン

塩化チオニル (0.72 mL、9.80 mmol) を、無水ジクロロメタン (22.7 mL) 中の (4-(2-モルホリノエチル)フェニル)メタノール (1.81 g、8.17 mmol) の溶液に室温の窒素下に加え、この混合物を40分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、4-(4-(クロロメチル)フェネチル)モルホリン (2.25 g、>99%) を淡琥珀色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39–7.25 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.35–4.27 (m, 2H), 4.02–3.97 (m, 2H), 3.51 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.33–3.15 (m, 4H), 2.98–2.85 (m, 2H) ppm。

20

【0177】

ステップ4. 4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-オール

水酸化カリウム (1.16 g、20.66 mmol) を、無水DMSO (10 mL) 中の1,4-ブチンジオール (1,4-butyndiol) (3.20 g、18.78 mmol) の溶液に室温の窒素下に加え、この混合物を15分間攪拌した。無水DMSO (15.3 mL) 中の4-(4-(クロロメチル)フェネチル)モルホリン (2.25 g、9.39 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で5.5時間攪拌した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/ジクロロメタン (0:100→10:90の勾配) で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-オール (1.74 g、63%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.26 (m, 2H), 7.20–7.17 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.32–4.31 (m, 2H), 4.20–4.19 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.83–2.78 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 6H) ppm。

30

【0178】

ステップ5. 2-(4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

40

トリ-*n*-ブチルホスフィン (1.62 mL、6.48 mmol) を無水THF (49.1 mL) 中の1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.50 g、5.94 mmol)、フタルイミド (0.87 g、5.94 mmol) 及び4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-オール (1.56 g、5.40 mmol) の溶液に、0℃ (氷/水浴) の窒素下で滴下して加え、その後、この混合物を室温まで緩徐に加温し、合計18時間攪拌した。この混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、メタノール/ジクロロメタン (0:100→10:90の勾配) で溶

50



離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-((4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.79 g、>99%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.87 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 4H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 4H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 6H) ppm。

【0179】

ステップ6. 4-((4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-アミン

10

ヒドラジン-水和物(0.43 mL、13.34 mmol)を、エタノール(13 mL)中の2-((4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.79 g、6.68 mmol)の溶液に室温の窒素下に加え、その後、この混合物を加熱還流して、1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濾過して、固体副産物を取り出した。濾液の溶媒を減圧下で除去し、残渣を、メタノール/ジクロロメタン(10:90→30:70の勾配)で溶離するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((4-(2-モルホリノエチル)ベンジル)オキシ)ブター-2-イン-1-アミン(1.01 g、53%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.16 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 6H) ppm。

20

【0180】

以下の化合物を、化合物1について上述したもの(合成経路1または合成経路2)と同様の方法及び手順に従って、中間体アミンを出発材料として用いて調製した。

30

40

50

【表 6 - 1】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                     | NMR                                                                                                                                                                                                                                                               | 質量分<br>析                                         |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 39        | 5 - ( ( 2 - メトキシエチ<br>ル) アミノ) - 2 - ( 2 ,<br>3 , 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール - 4 - カル<br>ボニトリル                           | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.78(d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$ =<br>2.4 Hz, 1H), 5.38 (t, $J$ = 4.4 Hz,<br>1H), 4.70-3.60 (m, 4H), 3.42 (s,<br>3H) ppm                                                                          | ESI MS<br>$m/z$ 346<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 50        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 2 - メ<br>トキシエトキシ) エトキシ)<br>エチル) アミノ) - 2 -<br>( 2 , 3 , 5 - トリクロロフ<br>ェニル) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.76 (t, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ = 2.5 Hz,<br>1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.57-3.50<br>(m, 6H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.39-<br>3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H) ppm          | ESI MS<br>$m/z$ 432<br>$[\text{M} - \text{H}]^-$ |
| 69        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - エトキシ<br>エトキシ) エチル) アミノ)<br>- 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリク<br>ロロフェニル) オキサゾール<br>- 4 - カルボニトリル                | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.77 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 5.94 (t, $J$ = 5.2 Hz,<br>1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.72-3.66<br>(m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.59<br>(m, 2H), 1.25 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H)<br>ppm | ESI MS<br>$m/z$ 404<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 70        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 2 - フ<br>ルオロエトキシ) エトキシ)<br>エチル) アミノ) - 2 -<br>( 2 , 3 , 5 - トリクロロフ<br>ェニル) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.76 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, $J$<br>= 2.4 Hz, 1H), 5.80 (t, $J$ = 6.4 Hz,<br>1H), 4.70-4.52 (m, 2H), 3.85-3.66<br>(m, 10H) ppm                                                                   | ESI MS<br>$m/z$ 422<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                       | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 質量分析                                                  |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 49        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - イソプロ<br>ポキシエトキシ) エチル) ア<br>ミノ) - 2 - ( 2, 3, 5 -<br>トリクロロフェニル) オキサ<br>ゾール- 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J$<br>$= 2.4$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J = 5.4$ Hz,<br>1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.70-3.65<br>(m, 5H), 3.63-3.60 (m, 2H), 1.22<br>(s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm                                                                                       | ESI MS<br>$m/z$ 418<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$      |
| 22        | 5 - ( ( 5 - ヒドロキシペン<br>チル) アミノ) - 2 - ( 2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール- 4 - カル<br>ボニトリル              | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J$<br>$= 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz,<br>1H), 4.35 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.40<br>(q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.35 (q, $J = 6.0$<br>Hz, 2H), 1.60 (五重線, $J = 7.5$ Hz,<br>2H), 1.45 (五重線, $J = 7.0$ Hz,<br>2H), 1.40-1.35 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 372<br>$[\text{M} - \text{H}]^-$      |
| 48        | 5 - ( ( 4 - ( 2 - メトキシ<br>エトキシ) ブチル) アミノ)<br>- 2 - ( 2, 3, 5 - トリク<br>ロロフェニル) オキサゾール<br>- 4 - カルボニトリル    | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J$<br>$= 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz,<br>1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.44-3.41<br>(m, 4H), 3.37 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H),<br>3.23 (s, 3H), 1.657-1.56 (m, 4H)<br>ppm                                                                   | ESI MS<br>$m/z$<br>416 $[\text{M} -$<br>$\text{H}]^-$ |
| 16        | 5 - ( ( 3 - ヒドロキシプロ<br>ピル) アミノ) - 2 - ( 2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール- 4 - カル<br>ボニトリル              | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.65 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz,<br>1H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.50<br>(t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 7.0$<br>Hz, 2H), 1.75 (五重線, $J = 5.5$ Hz,<br>2H) ppm                                                                                                    | ESI MS<br>$m/z$ 346<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$      |

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                      | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 質量分析                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 17        | 5 - ( (4 - ヒドロキシブチル) アミノ) - 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル                              | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.708 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.41 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.35 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.63 (五重線, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.50 (五重線, $J = 6.5$ Hz, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 360<br>[M + H] $^+$ |
| 28        | 5 - ( (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) - 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル                   | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 6H) ppm                                                                                                   | ESI MS<br>$m/z$ 376<br>[M + H] $^+$ |
| 71        | 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) - 5 - ( (2 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H) ppm                                                             | ESI MS<br>$m/z$ 458<br>[M + H] $^+$ |
| 14        | 5 - (アリルアミノ) - 2 - (2, 3, 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル                                           | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.94 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.98-5.87 (m, 1H), 5.32-5.18 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H) ppm                                                                                                       | ESI MS<br>$m/z$ 328<br>[M + H] $^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                     | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                            | 質量分析                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 15        | (E) - 5 - (ブタ - 2 - エ<br>ン - 1 - アミノ) - 2 -<br>(2, 3, 5 - トリクロロフ<br>ェニル) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル                       | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>8.86 (t, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, $J$ = 2.5 Hz,<br>1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 5.60-5.50<br>(m, 1H), 3.91 (t, $J$ = 5.7 Hz, 2H),<br>1.68 (dd, $J$ = 6.3 Hz, 1.3 Hz, 3H)<br>ppm              | ESI MS<br>$m/z$<br>342[M+H]<br>] $^+$ |
| 47        | (E) - 5 - ( (4 - (ベン<br>ジロキシ) ブタ - 2 - エン<br>- 1 - イル) アミノ) - 2 -<br>(2, 3, 5 - トリクロロフ<br>ェニル) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, CDCl $_3$ -d) $\delta$<br>7.75 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H),<br>5.95-5.90 (m, 1H), 5.88-5.83 (m,<br>1H), 5.50 (t, $J$ = 6 Hz, 1H), 4.53 (s,<br>2H), 4.10-4.06 (m, 4H) ppm                                | ESI MS<br>$m/z$ 448<br>[M + H] $^+$   |
| 46        | (E) - 5 - ( (5 - メトキ<br>シフェニル - 2 - エン - 1 -<br>イル) アミノ) - 2 - (2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール - 4 - カル<br>ボニトリル   | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$<br>7.77 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$<br>= 2.4 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H),<br>5.70-5.63 (m, 1H), 5.13 (t, $J$ = 6.0<br>Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.45<br>(t, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H),<br>2.40-2.33 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 386<br>[M+H] $^+$     |
| 45        | (E) - 5 - ( (4 - メトキ<br>シブタ - 2 - エン - 1 - イ<br>ル) アミノ) - 2 - (2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール - 4 - カル<br>ボニトリル    | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$<br>7.77 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$<br>= 2.4 Hz, 1H), 5.94-5.81 (m, 2H),<br>5.18 (t, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 4.12 (t, $J$<br>= 4.7 Hz, 2H), 3.96-3.95 (m, 2H),<br>3.36 (s, 3H) ppm                                          | ESI MS<br>$m/z$<br>370[M -<br>H] $^-$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                           | NMR                                                                                                                                                                                 | 質量分析                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 11        | 2 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル         | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.92 (dd $J$ = 16.0, 2.0 Hz 2H), 2.60 (s, 3H) ppm                                                                                 | ESI MS<br>$m/z$ 286<br>[M + H] $^+$ |
| 2         | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル          | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.42 (q, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 3.00 (d, $J$ = 5.0 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm  | ESI MS<br>$m/z$ 280<br>[M - H] $^-$ |
| 3         | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル         | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.58 (s, 1H), 7.91 (dd, $J$ = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J$ = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H) ppm                                | ESI MS<br>$m/z$ 284<br>[M - H] $^-$ |
| 4         | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - (フルオロメトキシ) フェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル  | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.35 (q, $J$ = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (t, $J$ = 73.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 332<br>[M - H] $^-$ |
| 10        | 2 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル          | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (q, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.65 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 2.99 (d, $J$ = 4.7 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm  | ESI MS<br>$m/z$ 282<br>[M + H] $^+$ |
| 12        | 2 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (q, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1), 3.00 (d, $J$ = 4.7 Hz, 3H) ppm                 | ESI MS<br>$m/z$ 334<br>[M - H] $^-$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                           | NMR                                                                                                                                                                                | 質量分析                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 13        | 2 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - シアノフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル          | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H) ppm                                             | ESI MS<br>$m/z$ 291<br>[M - H] $^-$ |
| 6         | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル          | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 280<br>[M - H] $^-$ |
| 9         | 2 - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル   | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.48 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 5$ Hz, 3H) ppm     | ESI MS<br>$m/z$ 298<br>[M + H] $^+$ |
| 8         | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.0 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H) ppm                | ESI MS<br>$m/z$ 334<br>[M] $^-$     |
| 5         | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - (メチルアミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル         | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.53 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ppm               | ESI MS<br>$m/z$ 298<br>[M + H] $^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                              | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 質量分析                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 19        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシベンチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.43 (t, $J$ = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.63 (五重線, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (q, $J$ = 6.5 Hz, 2H) ppm                                                             | ESI MS<br>$m/z$ 338<br>[M - H] $^-$ |
| 24        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (5 - ヒドロキシペンチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.58 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 4.35 (t, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 3.40 (q, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (q, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.60 (五重線, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (五重線, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (五重線, $J$ = 7.5 Hz, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 352<br>[M - H] $^-$ |
| 34        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (5 - ヒドロキシペンチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.64 (t, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 2.5 Hz, 2H), 3.60 (t, $J$ = 5.0 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.52 (q, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.44-3.342 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm                                                                                              | ESI MS<br>$m/z$ 368<br>[M - H] $^-$ |
| 30        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (5 - ヒドロキシペンチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.62 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 2.5 Hz, 2H), 4.57 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 3.62 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 6H), 2.62 (s, 3H) ppm                                                                                                                                | ESI MS<br>$m/z$ 354<br>[M - H] $^-$ |

10

20

30

40

50



【表 6 - 8】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                     | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 質量分析                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 41        | 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2<br>- メチルフェニル ) - 5 -<br>( ( 2 - メトキシエチル ) ア<br>ミノ ) オキサゾール - 4 - カ<br>ルボニトリル                    | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.66 (s, 1H), 7.71 (d, $J$ = 2.0 Hz,<br>2H), 3.53 (s, 4H), 3.29 (s, 3H),<br>2.61 (s, 3H) ppm                                                                                                                                                                              | ESI MS<br>$m/z$ 324<br>[M - H] $^-$ |
| 35        | 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2<br>- フルオロフェニル ) - 5 -<br>( ( 2 - ( 2 - メトキシエト<br>キシ ) エチル ) アミノ ) オキ<br>サゾール - 4 - カルボニトリ<br>ル  | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )<br>8.77 (t, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J$<br>= 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J$ =<br>5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (t, $J$ = 5.5<br>Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.58<br>(q, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.44-3.42 (m,<br>2H), 3.21 (s, 3H) ppm                                                      | ESI MS<br>$m/z$ 372<br>[M - H] $^-$ |
| 25        | 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2<br>- フルオロフェニル ) - 5 -<br>( ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエ<br>トキシ ) エチル ) アミノ ) オ<br>キサゾール - 4 - カルボニト<br>リル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.71 (s, 1H), 7.92 (dd, $J$ = 6.0, 2.5<br>Hz, 1H), 7.78 (dd, $J$ = 6.0, 2.5 Hz,<br>1H), 4.36 (t, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 3.40<br>(q, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (t, $J$ = 7.0<br>Hz, 2H), 1.60 (五重線, $J$ = 6.0 Hz,<br>2H), 1.44 (五重線, $J$ = 7.0 Hz,<br>2H), 1.40-1.35 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 356<br>[M - H] $^-$ |
| 42        | 2 - ( 2 , 5 - ジクロロ - 3<br>- ( トリフルオロメチル ) フ<br>ェニル ) - 5 - ( ( 2 - メト<br>キシエチル ) アミノ ) オキサ<br>ゾール - 4 - カルボニトリル        | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ -d) $\delta$<br>8.04 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H)、<br>5.43 (t, $J$ = 5 Hz, 1H)、3.64-<br>3.62 (m, 2H)、3.43 (s, 3H) ppm                                                                                                                                                                             | ESI MS<br>$m/z$ 380<br>[M + H] $^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                   | NMR                                                                                                                                                                                                                                 | 質量分析                                             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 37        | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ( (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル  | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ) $\delta$ 8.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm        | ESI MS<br>$m/z$ 424<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 20        | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ( (4 - ヒドロキシブチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル            | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 394<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 31        | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ( (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 6H) ppm                    | ESI MS<br>$m/z$ 410<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 27        | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ( (5 - ヒドロキシペンチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル           | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.75 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 408<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                           | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 質量分析                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 36        | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 -<br>メチルフェニル) - 5 -<br>( (2 - (2 - メトキシエト<br>キシ) エチル) アミノ) オキ<br>サゾール - 4 - カルボニトリ<br>ル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>8.66 (t, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J$<br>= 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ =<br>2.6, 0.7 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m,<br>2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.52-3.46<br>(m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.21<br>(s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm                                                  | ESI MS<br>$m/z$ 370<br>[M + H] $^+$ |
| 26        | 2 - (2, 5 - ジクロロ - 3 -<br>メチルフェニル) - 5 -<br>( (5 - ヒドロキシペンチ<br>ル) アミノ) オキサゾール -<br>4 - カルボニトリル               | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>8.59 (t, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J$<br>= 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ =<br>2.6, 0.7 Hz, 1H), 4.35 (t, $J$ = 5.1<br>Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.35-<br>3.30 (m, 2H, 水との重なり), 3.39<br>(s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.48-<br>1.41 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H)<br>ppm | ESI MS<br>$m/z$ 354<br>[M + H] $^+$ |
| 21        | 2 - (2, 3 - ジクロロ - 5 -<br>メチルフェニル) - 5 -<br>( (4 - ヒドロキシブチル)<br>アミノ) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル                 | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$<br>7.58-7.57 (m, 1H), 7.37-7.36 (m,<br>1H), 5.64-5.68 (m, 1H), 3.76 (t, $J$<br>= 5.8 Hz, 2H), 3.54 (q, $J$ = 6.0 Hz,<br>2H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.80 (m,<br>2H), 1.77-1.68 (m, 2H) ppm                                                                                          | ESI MS<br>$m/z$ 340<br>[M + H] $^+$ |
| 38        | 2 - (2, 3 - ジクロロ - 5 -<br>メチルフェニル) - 5 -<br>( (2 - (2 - メトキシエト<br>キシ) エチル) アミノ) オキ<br>サゾール - 4 - カルボニトリ<br>ル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$<br>7.59-7.58 (m, 1H), 7.37-7.36 (m,<br>1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 3.77-3.74<br>(m, 2H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.59-<br>3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35 (s,<br>3H) ppm                                                                                                                | ESI MS<br>$m/z$ 370<br>[M + H] $^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                   | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 質量分析                                             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 23        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 5 - ( (5 - ヒドロキシペンチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル           | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 74.9$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 406<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 18        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 5 - ( (4 - ヒドロキシブチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル            | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 74.9$ Hz, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 4H) ppm                                                         | ESI MS<br>$m/z$ 392<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 29        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 5 - ( (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 74.9$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 8H) ppm                                                                                               | ESI MS<br>$m/z$ 406<br>$[\text{M} - \text{H}]^-$ |
| 33        | 2 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 5 - ( (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミノ) オキサゾール - 4 - カルボニトリル  | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 74.9$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 6H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm                                                              | ESI MS<br>$m/z$ 422<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 質量分析                                        |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 40        | 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2<br>- ( ジフルオロメトキシ ) フ<br>ェニル ) - 5 - ( ( 2 - メト<br>キシエチル ) アミノ ) オキサ<br>ゾール - 4 - カルボニトリル                                     | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.83 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, $J=74.9$ Hz,<br>1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 3.70-3.60<br>(m, 4H), 3.42 (s, 3H) ppm                                                                                                                                                | ESI MS<br>$m/z$ 378<br>[M + H] <sup>+</sup> |
| 72        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 3 , 3<br>- ジフルオロアゼチジン - 1<br>- イル ) エトキシ ) エチル )<br>アミノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 5<br>- トリクロロフェニル ) オキサ<br>ゾール - 4 - カルボニトリル           | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$<br>8.74 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.5$ Hz,<br>1H), 3.58-3.49 (m, 8H), 3.46 (t, $J$<br>= 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, $J=5.4$ Hz,<br>2H) ppm                                                                                                                       | ESI MS<br>$m/z$ 451<br>[M + H] <sup>+</sup> |
| 73        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( メチル<br>( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ<br>エチル ) アミノ ) エトキシ )<br>エチル ) アミノ ) - 2 -<br>( 2 , 3 , 5 - トリクロロフ<br>ェニル ) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$<br>8.74 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.5$ Hz,<br>1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.49<br>(m, 4H), 3.18 (q, $J=10.2$ Hz, 2H),<br>2.71 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.35 (s,<br>3H) ppm                                                                                    | ESI MS<br>$m/z$ 469<br>[M - H] <sup>-</sup> |
| 74        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 3 - フ<br>ルオロピペリジン - 1 - イ<br>ル ) エトキシ ) エチル ) アミ<br>ノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 5 - ト<br>リクロロフェニル ) オキサゾ<br>ール - 4 - カルボニトリル            | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$<br>8.73 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.5$ Hz,<br>1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 3.60-3.56<br>(m, 2H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.76-<br>2.62 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H, 溶<br>媒との重なり), 2.44-2.24 (m,<br>3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.82-1.54<br>(m, 2H), 1.49-1.29 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 461<br>[M + H] <sup>+</sup> |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                              | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 質量分析                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 75        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 3, 3<br>- ジフルオロピペリジン-1<br>- イル) エトキシ) エチル)<br>アミノ) - 2 - ( 2, 3, 5<br>- トリクロロフェニル) オキ<br>サゾール-4-カルボニトリ<br>ル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.73 (t, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ = 2.5 Hz,<br>1H), 3.61-3.47 (m, 6H), 2.63 (t, $J$<br>= 11.8 Hz, 2H), 2.55 (t, $J$ = 5.7 Hz,<br>2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.84-1.73<br>(m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H) ppm                                                             | ESI MS<br>$m/z$ 479<br>[M + H] $^+$ |
| 76        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (ピリジ<br>ン-3-イルオキシ) エトキ<br>シ) エチル) アミノ) - 2 -<br>( 2, 3, 5 - トリクロロフ<br>ェニル) オキサゾール-4-<br>カルボニトリル               | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.77 (t, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (d, $J$<br>= 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J$ = 4.6,<br>1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, $J$ = 2.5 Hz,<br>1H), 7.84 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.34-<br>7.30 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H),<br>4.17-4.13 (m, 2H), 3.81-3.78 (m,<br>2H), 3.68 (t, $J$ = 5.4 Hz, 2H), 3.57-<br>3.52 (m, 2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 453<br>[M + H] $^+$ |
| 77        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 3-フ<br>ルオロアゼチジン-1-イ<br>ル) エトキシ) エチル) アミ<br>ノ) - 2 - ( 2, 3, 5 - ト<br>リクロロフェニル) オキサゾ<br>ール-4-カルボニトリル         | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.76 (t, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ = 2.5 Hz,<br>1H), 5.14-4.95 (m, 1H), 3.57-3.46<br>(m, 6H), 3.42 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H),<br>2.57 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 2.19-2.14<br>(m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H) ppm                                                              | ESI MS<br>$m/z$ 433<br>[M + H] $^+$ |
| 78        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 3-フ<br>ルオロピロリジン-1-イ<br>ル) エトキシ) エチル) アミ<br>ノ) - 2 - ( 2, 3, 5 - ト<br>リクロロフェニル) オキサゾ<br>ール-4-カルボニトリル         | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.76 (t, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ = 2.5 Hz,<br>1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 3.60-3.56<br>(m, 2H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.83-<br>2.69 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 3H),<br>2.31-2.22 (m, 1H), 2.11-1.95 (m,<br>1H), 1.85-1.68 (m, 1H) ppm                                      | ESI MS<br>$m/z$ 447<br>[M + H] $^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                        | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 質量分析                                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 79        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (ピリダ<br>ジン- 3 -イルオキシ) エト<br>キシ) エチル) アミノ) - 2<br>- ( 2, 3, 5 -トリクロロ<br>フェニル) オキサゾール- 4<br>-カルボニトリル      | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>8.67 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i><br>= 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz,<br>1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.7 Hz, 1H),<br>7.35 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.8, 1H), 6.86<br>(dd, <i>J</i> = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i><br>= 5.7 Hz, 2H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz,<br>2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.50-<br>3.44 (m, 2H) ppm | ESI MS<br><i>m/z</i> 454<br>[M + H] <sup>+</sup> |
| 80        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (4-フ<br>ルオロピペリジン- 1 -イ<br>ル) エトキシ) エチル) アミ<br>ノ) - 2 - ( 2, 3, 5 -トリ<br>クロロフェニル) オキサゾ<br>ール- 4 -カルボニトリル | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>8.74 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i><br>= 2.5 Hz, 1H), 7.9 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz,<br>1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.59-3.51<br>(m, 6H), 2.44 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H),<br>2.27-2.24 (m, 2H), 1.81-1.71 (m,<br>2H), 1.65-1.57 (m, 2H) ppm                                                                                                                 | ESI MS<br><i>m/z</i> 461<br>[M + H] <sup>+</sup> |
| 81        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (フェニ<br>ルアミノ) エトキシ) エチ<br>ル) アミノ) - 2 - ( 2,<br>3, 5 -トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール- 4 -カル<br>ボニトリル             | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>8.77 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i><br>= 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz,<br>1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.56-6.54<br>(m, 2H), 6.51-6.48 (m, 1H), 5.42<br>(t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m,<br>4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.17 (q, <i>J</i> =<br>5.8 Hz, 2H) ppm                                                                            | ESI MS<br><i>m/z</i> 451<br>[M + H] <sup>+</sup> |
| 82        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (ピリミ<br>ジン- 5 -イルオキシ) エト<br>キシ) エチル) アミノ) - 2<br>- ( 2, 3, 5 -トリクロロ<br>フェニル) オキサゾール- 4<br>-カルボニトリル      | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>8.78-8.76 (m, 2H), 8.50 (s, 2H),<br>7.96 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i><br>= 2.5 Hz, 1H), 4.27-4.26 (m, 2H),<br>3.82-3.80 (m, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.4<br>Hz, 2H), 3.5 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)<br>ppm                                                                                                                                         | ESI MS<br><i>m/z</i> 452<br>[M - H] <sup>-</sup> |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                                             | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 質量分析                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 83        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ( 2 ,<br>6 - ジメチルピリジン - 4 -<br>イル) オキシ) エトキシ) エ<br>チル) アミノ) - 2 - ( 2 ,<br>3 , 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール - 4 - カル<br>ボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>8.76 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J$<br>= 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, $J=2.5$ Hz,<br>1H), 6.53 (s, 2H), 4.11-4.09 (m,<br>2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.67 (t, $J$<br>= 5.3 Hz, 2H), 3.54 (q, $J=5.6$ Hz,<br>2H), 2.30 (s, 6H) ppm                                                                 | ESI MS<br>$m/z$ 480<br>[M] $^+$     |
| 84        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ( 3 -<br>フルオロピリジン - 4 - イ<br>ル) オキシ) エトキシ) エチ<br>ル) アミノ) - 2 - ( 2 ,<br>3 , 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール - 4 - カル<br>ボニトリル    | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>8.77 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J$<br>= 3.4 Hz, 1H), 8.23 (d, $J=5.6$ Hz,<br>1H), 7.95 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.83<br>(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.21 (q, $J$<br>= 5.6 Hz, 2 Hz, 1H), 4.28-4.26 (m,<br>2H), 3.84-3.83 (m, 2H), 3.69 (t, $J$<br>= 5.4 Hz, 2H), 3.55 (q, $J=5.4$ Hz,<br>2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 470<br>[M] $^+$     |
| 103       | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ピリダ<br>ジン - 4 - イルオキシ) エト<br>キシ) エチル) アミノ) - 2<br>- ( 2 , 3 , 5 - トリクロロ<br>フェニル) オキサゾール - 4<br>- カルボニトリル                   | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$<br>7.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J$<br>= 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, $J=2.5$ Hz,<br>1H), 7.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.41<br>(dd, $J=7.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.01-5.98<br>(m, 1H), 4.20 (t, $J=4.5$ Hz, 2H),<br>3.88 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.71-3.66<br>(m, 4H) ppm                                    | ESI MS<br>$m/z$ 454<br>[M + H] $^+$ |
| 102       | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ( 2 -<br>フルオロピリジン - 4 - イ<br>ル) オキシ) エトキシ) エチ<br>ル) アミノ) - 2 - ( 2 ,<br>3 , 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール - 4 - カル<br>ボニトリル    | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$<br>8.04 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J$<br>= 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.4$ Hz,<br>1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.40 (d, $J$<br>= 2.1 Hz, 1H), 5.46 (t, $J=5.4$ Hz,<br>1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.92-3.89<br>(m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.74-<br>3.69 (m, 2H) ppm                                  | ESI MS<br>$m/z$<br>471[M+H]<br>$^+$ |

10

20

30

40

50



【表 6 - 1 6】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                                | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 質量分析                                          |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 101       | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 2 -<br>メトキシピリジン-4-イ<br>ル) オキシ) エトキシ) エチ<br>ル) アミノ) - 2 - ( 2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール-4-カル<br>ボニトリル   | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.97 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J$<br>$= 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz,<br>1H), 6.49 (dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, 1H),<br>6.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J$<br>$= 6.2$ Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H),<br>3.91 (s, 3H), 3.89-3.87 (m, 2H),<br>3.82-3.78 (m, 2H), 3.74-3.69 (m,<br>2H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 481<br>[M - H] <sup>-</sup>   |
| 100       | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 2 -<br>(ピリジン-4-イルオキシ)<br>エトキシ) エトキシ) エ<br>チル) アミノ) - 2 - ( 2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール-4-カル<br>ボニトリル   | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>8.42-8.39 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 3.0$<br>Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),<br>6.82-6.79 (m, 2H), 5.80-5.76 (m,<br>1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.91 (t, $J$<br>$= 4.7$ Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 6H),<br>3.70-3.66 (m, 2H) ppm                                                                           | ESI MS<br>$m/z$<br>497[M+H]<br>] <sup>+</sup> |
| 99        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ( 3 -<br>メトキシピリジン-4-イ<br>ル) オキシ) エトキシ) エチ<br>ル) アミノ) - 2 - ( 2,<br>3, 5 - トリクロロフェニ<br>ル) オキサゾール-4-カル<br>ボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>8.18 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J$<br>$= 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$ Hz,<br>1H), 6.80 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H),<br>5.90-5.85 (m, 1H), 4.24-4.21 (m,<br>2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.94 (s,<br>3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.74-3.71<br>(m, 2H) ppm                                                 | ESI MS<br>$m/z$ 481<br>[M - H] <sup>-</sup>   |
| 98        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( 4, 4<br>-ジフルオロピペリジン-1<br>-イル) エトキシ) エチル)<br>アミノ) - 2 - ( 2, 3, 5<br>- トリクロロフェニル) オキ<br>サゾール-4-カルボニトリ<br>ル     | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J$<br>$= 2.4$ Hz, 1H), 6.53-6.38 (m, 1H),<br>3.74-3.65 (m, 6H), 2.76- 2.60 (m,<br>6H), 2.15-1.97 (m, 4H) ppm                                                                                                                                                  | ESI MS<br>$m/z$ 479<br>[M + H] <sup>+</sup>   |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                        | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 質量分析                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 97        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (ピリジン-4-オキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - ( 2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-4-カルボニトリル                | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$<br>8.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H) ppm                                                 | ESI MS<br>$m/z$ 453<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 96        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ( 2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - ( 2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-4-カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.76 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.44 (dt, $J = 42.5, 5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.63 (dt, $J = 27.5, 5.0$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 435<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 95        | 5 - ( ( 2 - ( 2 - (メチル (フェニル) アミノ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - ( 2, 3, 5-トリクロロフェニル) オキサゾール-4-カルボニトリル            | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.72 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.51 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H) ppm      | ESI MS<br>$m/z$ 465<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 94        | 2 - ( 2, 3, 5-トリクロロフェニル) - 5 - ( ( 2 - ( 2 - ( ( 2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) エトキシ) エチル) アミノ) オキサゾール-4-カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>8.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.29 (br s, 1H) ppm                 | ESI MS<br>$m/z$ 456<br>$[\text{M} - \text{H}]^-$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                                 | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 質量分析                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 93        | 2 - (2, 3, 5 - トリクロ<br>ロフェニル) - 5 - ( (2 -<br>(2 - (2, 2, 2 - トリ<br>フルオロエチル) アミノ) エ<br>トキシ) エチル) アミノ) オ<br>キサゾール - 4 - カルボニト<br>リル | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J$<br>$= 2.0$ Hz, 1H), 4.41 (dt, $J = 47.5$ ,<br>5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 5.0$ Hz,<br>2H), 3.54-3.45 (m, 4H), 2.77 (dt, $J$<br>$= 27.5$ , 5.0 Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 5.5$<br>Hz, 2H), ppm                                                                                                            | ESI MS<br>$m/z$ 421<br>[M + H] $^+$ |
| 92        | 5 - ( (2 - (2 - (3, 3<br>- ジフルオロピロリジン - 1<br>- イル) エトキシ) エチル)<br>アミノ) - 2 - (2, 3, 5<br>- トリクロロフェニル) オキ<br>サゾール - 4 - カルボニトリ<br>ル  | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.72 (br s, 1H), 7.81 (d, $J = 2.5$ Hz,<br>1H), 7.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H),<br>3.75-3.49 (m, 6H), 2.86 (t, $J = 22.0$<br>Hz, 2H) 2.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H),<br>2.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.14 (7 胎<br>妊娠 $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm                                                                                                            | ESI MS<br>$m/z$ 465<br>[M + H] $^+$ |
| 91        | 5 - ( (2 - (2 - (ピリジ<br>ン - 4 - アミノ) エトキシ)<br>エチル) アミノ) - 2 -<br>(2, 3, 5 - トリクロロフ<br>ェニル) オキサゾール - 4 -<br>カルボニトリル                 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J$<br>$= 7.0$ Hz, 2H), 8.043 (s, 2H), 8.00<br>(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.5$<br>Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H),<br>6.51 (br s, 1H), 4.27 (t, $J = 5.0$ Hz,<br>2H), 3.79 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.60<br>(t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.50 (q, $J = 5.5$<br>Hz, 2H) ppm                        | ESI MS<br>$m/z$ 452<br>[M + H] $^+$ |
| 90        | 5 - ( (2 - (2 - (メチル<br>(ピリジン - 4 - イル) アミ<br>ノ) エトキシ) エチル) アミ<br>ノ) - 2 - (2, 3, 5 - ト<br>リクロロフェニル) オキサゾ<br>ール - 4 - カルボニトリル      | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$<br>8.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.61 (q, $J$<br>$= 4.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 6.0$ Hz,<br>1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.85 (d, $J$<br>$= 2.5$ Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 2H),<br>6.52 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 5.0$ Hz, 2),<br>3.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J$<br>$= 5.0$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 5.5$ Hz,<br>2H), 2.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 466<br>[M + H] $^+$ |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 9】

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 質量分析                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 43        | 5 - ( ( 4 - (ベンジルオキシ) ブター 2 - イン - 1 - イル) アミノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル                | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.18 (t, $J$ = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H) ppm                                                                                         | ESI MS<br>$m/z$ 444<br>[M - H] $^-$ |
| 89        | 4 - ( ( ( 4 - ( ( 4 - シアノ - 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 5 - イル) アミノ ) ブター 2 - イン - 1 - イル) オキシ) メチル) 安息香酸 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.84 (br s, 1H), 9.15 (t, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 4H) ppm                                                                           | ESI MS<br>$m/z$ 488<br>[M - H] $^-$ |
| 88        | 5 - ( ( 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ブター 2 - イン - 1 - イル) アミノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル      | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8.61-8.55 (m, 2H), 7.79 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H) ppm                                                                                                        | ESI MS<br>$m/z$ 447<br>[M + H] $^+$ |
| 87        | 5 - ( ( 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ブター 2 - イン - 1 - イル) アミノ ) - 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル      | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7.78 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.73 (t, $J$ = 4.6 Hz, 4H), 2.80 (t, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, $J$ = 4.6 Hz, 4H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 575 [M+H] $^+$      |

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 0】

| 化合物番号 | 名称                                                                                                                            | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 質量分析                                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 86    | 5 - ( ( 4 - ( ( 4 - ( 2 - モルホリノエトキシ) ベンジル) オキシ) ブター 2 - イン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.31 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 6H) ppm | ESI MS<br>$m/z$ 559<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ |
| 85    | 5 - ( ( 4 - ( ( 4 - ( 2 - モルホリノエチル) ベンジル) オキシ) ブター 2 - イン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ( 2 , 3 , 5 - トリクロロフェニル) オキサゾール - 4 - カルボニトリル  | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 5.32 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H) ppm                                           | ESI MS<br>$m/z$ 518<br>$[\text{M} - \text{H}]^-$ |

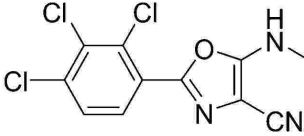
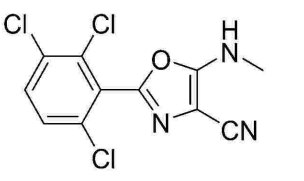
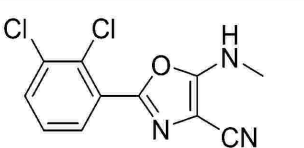
10

20

## 【 0 1 8 1】

実施例 2 - 1 2 / 1 5 - L O X の阻害剤としての例示的な化合物の生物活性

【表 7】

| 化合物番号 | 化合物構造                                                                               | h12/15-LOX $\text{IC}_{50}$ , $\mu\text{M}$ | 最大%阻害 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|
|       |  | > 20                                        | 49    |
|       |  | > 20                                        | 32    |
|       |  | 0.67                                        | 69    |

30

40

## 【 0 1 8 2】

実施例 2 A - 実施例 2 の化合物についての分析データ

50

【表 8】

| 化合物番号 | 名称                                               | NMR                                                                                                                                                       | 質量分析                                       |
|-------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 31081 | 5-(メチルアミノ)-2-(2, 3, 4-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 7.82 (q, $J=8.7$ Hz, 7.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm                                        | ESI MS $m/z$ 300 $[\text{M} - \text{H}]^-$ |
| 31130 | 5-(メチルアミノ)-2-(2, 3, 6-トリクロロフェニル)オキサゾール-4-カルボニトリル | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.93-4.92 (m, 1H), 3.18 (d, $J=5.3$ Hz, 3H) ppm | ESI MS $m/z$ 301 $[\text{M} + \text{H}]^+$ |

10

## 【0183】

## 実施例3-例示化合物の水中溶解度

【表 9】

20

| 化合物番号 | 溶解度 $\mu\text{M}$ |
|-------|-------------------|
| 1     | +                 |
| 45    | +                 |
| 46    | +                 |
| 47    | +                 |
| 43    | +                 |
| 16    | +++               |
| 17    | ++                |
| 22    | +                 |
| 48    | +                 |
| 39    | +                 |
| 28    | +++               |
| 32    | ++                |
| 49    | +                 |
| 50    | +++               |

30

「+」 < 10 $\mu\text{M}$ 「+++」 10~20  $\mu\text{M}$ 「++++」 20~50 $\mu\text{M}$ 

40

## 【0184】

Solutol HS-15 (Kolliphor HS-15としても公知)とPEG400との組み合わせは、試験化合物を可溶化するための良好な媒体を提供した。具体的には、10%のSolutol/90%のPEG400を使用して、化合物1、化合物44、及び化合物32の20mg/ml溶液を調製した。10%のSolutol/15%の $\text{H}_2\text{O}$ /90%のPEG400は、試験化合物の10mg/ml溶液をもたらした。

## 【0185】

50

実施例 4－例示化合物の代謝安定性  
【表 10】

| 化合物<br>番号 | ヒト肝ミクロソーム                         |                        | ラット肝ミクロソーム                     |                        | マウス肝ミクロソーム                     |                            |
|-----------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|
|           | 対照 <sub>内部</sub> ,<br>μL/分/<br>mg | 抽出(E <sub>H</sub> ), % | 対照 <sub>内部</sub> , μL<br>/分/mg | 抽出(E <sub>H</sub> ), % | 対照 <sub>内部</sub> , μL<br>/分/mg | 抽出<br>(E <sub>H</sub> ), % |
| 1         | ++                                | **                     | +                              | *                      | ++                             | **                         |
| 45        | ++                                | **                     | ++                             | **                     | +++                            | **                         |
| 46        | ++                                | **                     | ++                             | **                     | +++                            | **                         |
| 47        | +++                               | **                     | +++                            | **                     | +++                            | **                         |
| 43        | +++                               | **                     | ++                             | **                     | ++                             | **                         |
| 16        | +                                 | *                      | ++                             | *                      | +++                            | **                         |
| 17        | +                                 | *                      | +                              | *                      | +                              | *                          |
| 22        | ++                                | **                     | ++                             | *                      | +                              | *                          |
| 48        | ++                                | **                     | ++                             | **                     | +++                            | **                         |
| 39        | ++                                | **                     | ++                             | **                     | +++                            | **                         |
| 28        | ++                                | **                     | +                              | *                      | ++                             | *                          |
| 32        | +                                 | *                      | +                              | *                      | +                              | *                          |
| 49        | +                                 | *                      | ++                             | **                     | ++                             | **                         |
| 50        | ++                                | **                     | ++                             | **                     | ++                             | **                         |

「+」 &lt;20μL/分/mg

「++」 20～100 μL/分/mg

「++++」 100～200μL/分/mg

「\*」 &lt;50 %

「\*\*」 50～100%

10

20

30

40

50

## 【0186】

## 実施例 5－プロドラッグとしての例示化合物の生物活性

化合物 51 は、親化合物 22 に対して高い水中溶解度を示し、血漿における加水分解に対して感受性であった。化合物 52 は、驚くべきことに、インビトロでヒト 12 / 15 - LOX に対する活性を示し、IC<sub>50</sub> = 1.4 μM であった。化合物 52 は、Captisol 中で大きな溶解度を示し、50 % Captisol 溶液中で 27 mg / ml が達成される。20 mg / ml を 20 % Captisol 中で得、マウス卒中モデルにおける静脈内送達を可能にした。インビボでは、化合物 52 を親分子である化合物 1 へと加工

される（図 1 を参照されたい）。

【0187】

実施例 6－卒中の動物モデルにおける例示化合物の評価

マウスにおける卒中の実験モデルにおいて、中大脳動脈梗塞（MCAO）のフィラメントモデルを用いて試験を行った。腹腔内送達のために、化合物を DMSO に溶解した。多くの例示された化合物は、40 mg/kg の投与量で与えると、梗塞サイズを低減させることができた。結果を図 2～6 に示す。

【0188】

実施例 7－化合物 1 についてのインビトロでの結果の要約

ヒト 12/15-LOX = 0.12 μM (94% 最大)。

10

ヒト 12/15-LOX 大腸菌 IC<sub>50</sub> = 0.11 μM (88% 最大)

マウス 12/15-LOX 大腸菌 IC<sub>50</sub> = 0.18 μM (82% 最大)

ヒト 12/15-LOX HEK EC<sub>50</sub> = 0.92 μM

マウス HT22 EC<sub>50</sub> = 5.0 μM

ラット初代ニューロン EC<sub>50</sub> = 9.5 μM

12-LOX、15-LOX2、5-LOX、COX-1 及び COX-2 > 400 倍

【0189】

実施例 8－マウス卒中モデル

再灌流時に 40 mg/kg の化合物 1 を腹腔内投与した。梗塞サイズを 60 分間の MCAO の 24 時間後に測定した。33.4% の梗塞サイズの低減が雄マウスにおいて観察された (n = 9/9) のに対し、37.2% の梗塞サイズの低減が雌マウスにおいて観察された (n = 10/10)。

20

【0190】

化合物 1 を再灌流の 2 時間後に静脈内投与した時、化合物を 40 mg/kg 投与すると、34.1% の梗塞サイズの低減が観察され (n = 10/11、p < 0.01、図 5B を参照されたい)、化合物を 20 mg/kg 投与すると、25.8% の梗塞サイズの低減が観察された (n = 17/18、p < 0.01、図 7 を参照されたい)。

【0191】

長期転帰の実験：ビヒクル (10% 溶液/90% PEG 400) と比較して、短期間と同じく、再灌流の 2 時間後に 40 mg/kg の化合物 1 を送達した。45 匹のマウスを手術し、27 匹が生存し、マウスを 30 日後に殺した。行動試験としては、Garcia スコア (23.8% 3 日後、68.5% 4 週間後、図 8A を参照されたい)、コーナー試験 (68.7% 1 週間後、75.4% 4 週間後、図 8B を参照されたい)、フットフォルト試験 (1 週間後 61.7%、4 週間後 77.0%、図 8C を参照されたい)、グリッドウォーク試験、接着剤除去試験 (1 週間後 65.6%、4 週間後 93.3%、図 8D を参照されたい)、及び Y 迷路 (% 交替、有意差なし、図 8E を参照されたい；エントリー数；処置群間の差なし、図 8F を参照されたい) があつた。

30

【0192】

MCAO (実験的な中大脳動脈虚血及び機能的回復) 実験：再灌流の 2 時間後に 40 mg/kg の化合物を腹腔内送達し、60 分間 MCAO を行い、24 時間で殺し、梗塞サイズを TTC 染色によって測定した。

40

【表 11】

| 化合物番号                         | 梗塞サイズの低減 |
|-------------------------------|----------|
| 化合物 44                        | 29.6%    |
| 化合物 32                        | 31.8%    |
| 化合物 52 (50% Captisol 中で静脈内投与) | 31.7%    |



## 【0193】

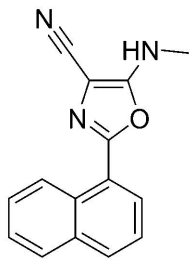
## 追加実験

くも膜下出血の後の脳損傷の治療に対する例示化合物（例えば、本明細書に記載の12／15-LOXの阻害剤である）の効果は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるGabriel et al, Stroke, 2019, 50, 520-523に記載のマウスモデルにおいて評価することができる。くも膜下出血（SAH）は、卒中の惨状である。これは、実質的な脳損傷につながり得る。くも膜下出血に対する12／15-LOX阻害剤の影響を研究するためのマウスモデルとしては、C57BL/6野生型マウス及びAlox15ノックアウトマウスがある。これらのマウスを、直接的な血液注入技術を用いてSAHに供する。SAH野生型マウスにおいて、半数は本特許請求の範囲内の12／15-LOX阻害剤を受け、半数はビヒクルを受けた。免疫組織化学的性質、脳浮腫、血液脳関門漏出及び機能的結果を、SAH誘発の1日後及び3日後に評価した。一般に、SAHは、くも膜下血に隣接する脳実質のマクロファージにおける12／15-LOXの上昇につながる。SAH後のニューロン細胞の死は、Alox15ノックアウトマウス及び例示された化合物（例えば、本明細書の化合物1）で処理された野生型モデルにおいて低減し、12／15-LOX阻害剤化合物であるML351と比較して改善された効力を有する。

10

## 【化28】

20



(ML351)

## 【0194】

また、Alox15遺伝子ノックアウト及び野生型マウスにおけるSAHでの阻害剤処理は、改善された行動結果につながった。

30

## 【0195】

## 動物及び研究計画

全ての動物実験は、National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsに準拠して、Massachusetts General Hospital Institutional Animal Care and Use Committeeによって承認されたプロトコルに従って行った。手術を行う外科医及びデータを評価する研究者はいずれも、ALOX15ノックアウトマウスの機能的評価を除いて、処理群に関して盲検とした。この研究に関する報告は、ARRIVEガイドラインに準拠している。実験は、10週齢の雄ALOX15ノックアウトマウス（n=11、20～28g、在来種；C57BL/6の遺伝的背景）及び齢が一致したC57BL/6野生型マウス（n=80；20～28g；Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine）において行った。試料サイズを以下のように評価した：以前の経験に基づいて、マウス間の約35%の変動係数が予想される。 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.8$ を用いたパワー分析は、約40～50%の効果サイズ（典型的には神経保護剤の成功を予測することができる）に対して、機能的試験の比較に必要な最小n数は16であり、脳水分量及び血液脳関門透過性試験に対してはそれはおよそ8であることを示唆する。ここで、ALOX15ノックアウトマウスを除いて、1群あたり20匹の動物に対して、その低い可用性のために僅かに増加した。全ての外科的処置について、マウスを70%

40

50

／ 30 % N O<sub>2</sub> ／ O<sub>2</sub> においてイソフルラン（2 %）で麻酔した。直腸温プローブ及び家庭用加熱パッドを用いて、体温を37℃に維持した。

【0196】

くも膜下出血の誘発

くも膜下出血（SAH）を、新鮮動脈血の前視交差槽への注射によって誘導した。マウスを定位フレーム内に置いた。上矢状静脈洞を避けて、ブレグマに対して4.5mm前方で頭蓋に孔を開けた。30ゲージの針を、頭蓋基部に触れるまで、40°の角度で5mm進行させた。針先が前視交差槽にあるように、針を0.5～1mm引き抜いた。25ゲージの針を用いて、別の麻酔済みマウスの左心室から動脈血を採血した。100μLの血液を30ゲージの針で15秒間、手動で注入した。擬似手術を行った動物については、針を前視交差槽内に挿入し、注射を行わなかった。全ての動物について、針を取り出しき、創傷を閉じた。次いで、動物を回復させておいた。全てのマウスを最終分析に含めた

10

【0197】

薬物投与

SAH誘発の5分後、マウスに、DMSO（ビヒクル）またはDMSOに溶解した試験化合物（例えば、ML-351）（12.5mg/kgの濃度のML-351などの試験化合物、50mg/kgの用量を投与）の、30ゲージ針（120μL）を用いた単回腹腔内注射を行った。投与量は、マウスにおける局所性虚血の研究により選択した。次いで、動物を回復させておいた。注射を医師によって行い、処理群に関して盲検化し、所定のランダム化リストを使用して、マウスを処理群へ割り当てた。

20

【0198】

行動実験

SAH誘発の24時間後にIHCに使用したマウスを除き、全てのマウスを、4点ニューロスコアスケール、18点ニューロスコアスケールを使用し、自発的な活動を評価することによって72時間時に評価した。4点ニューロスコアスケールは、0＝見かけの欠陥なし；1＝わずかな欠陥；2＝周回；3＝激しい周回または全く移動なし；あるいは4＝死と定義した。18点ニューロスコアスケールは、6つのパラメータを評価し、各々0～3.5で記録した。自発的運動活動を、水平移動を計数することによって評価した。オープンフィールドのプレキシグラスチャンバーを使用し、4本の線を引いて9つのフィールドの輪郭を描いた。マウスをチャンバーに5分間入れて順化させた。次いで、動画を5分間記録した。次いで、動画を、処理群について盲検化した研究者によって解析した。研究者は、5分間のあいだ、マウスが探索したフィールド数を手動で計数した。

30

【0199】

他の実施形態

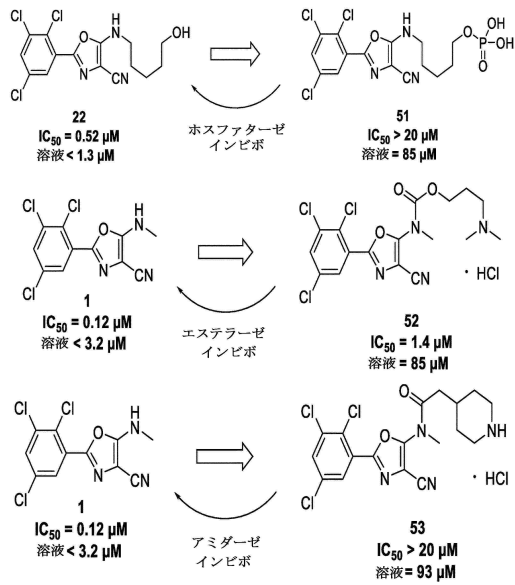
本出願は、その発明を実施するための形態に関連して説明してきたが、上述の説明が本出願の範囲を説明するよう企図されているのであって、当該範囲を制限するものではなく、本出願が添付の特許請求の範囲によって定義される、ということは理解される。他の態様、利点、及び変更は、以下の特許請求の範囲内とする。

40

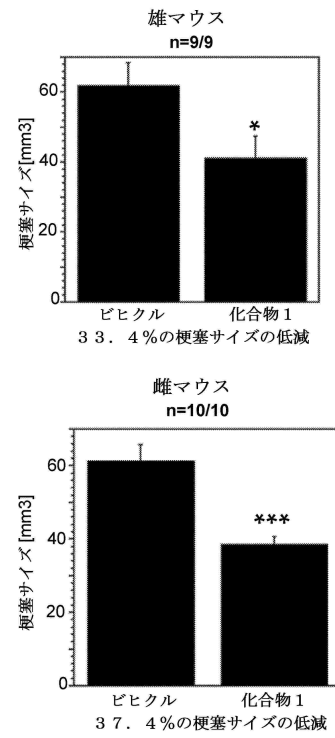
50

## 【図面】

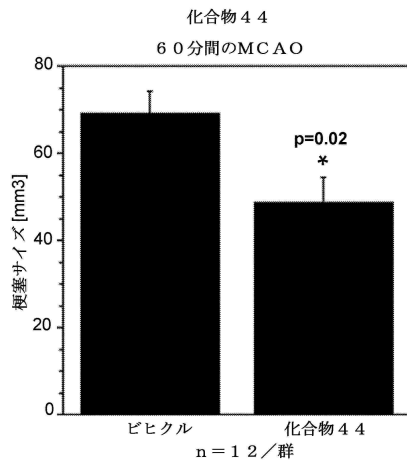
## 【図 1】



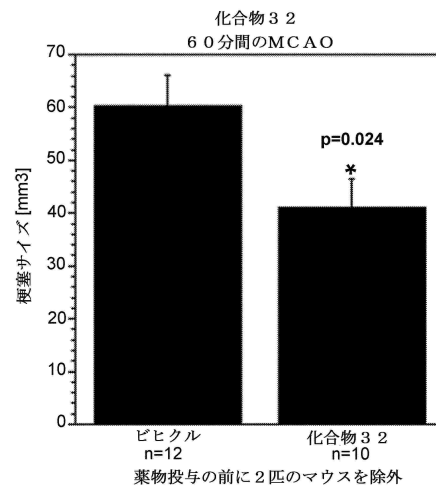
## 【図 2】



## 【図 3】



## 【図 4】



10

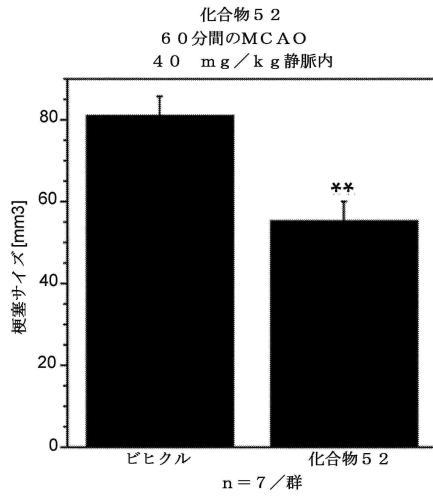
20

30

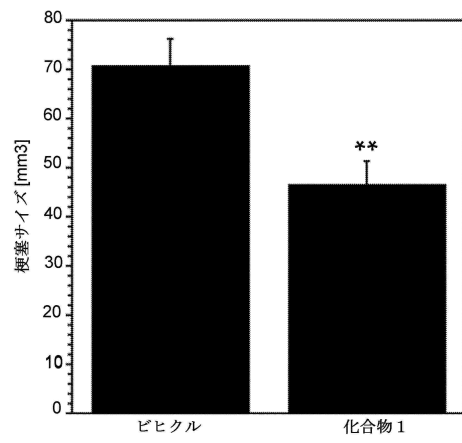
40

50

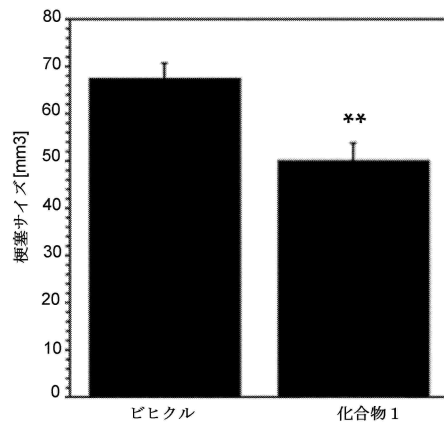
【図 5】



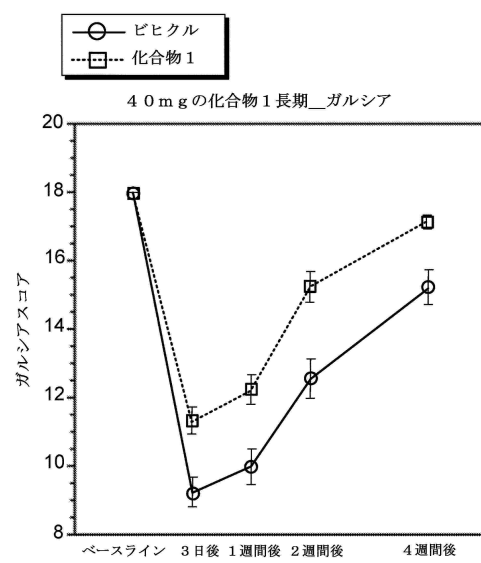
【図 6】



【図 7】



【図 8 A】



10

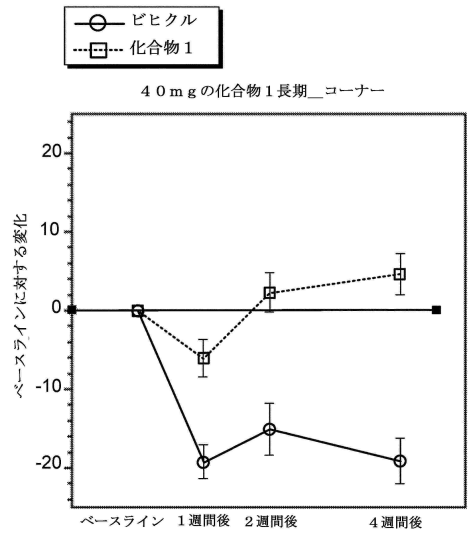
20

30

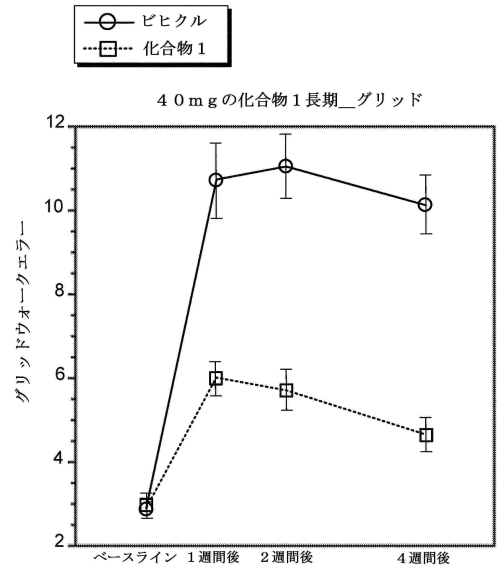
40

50

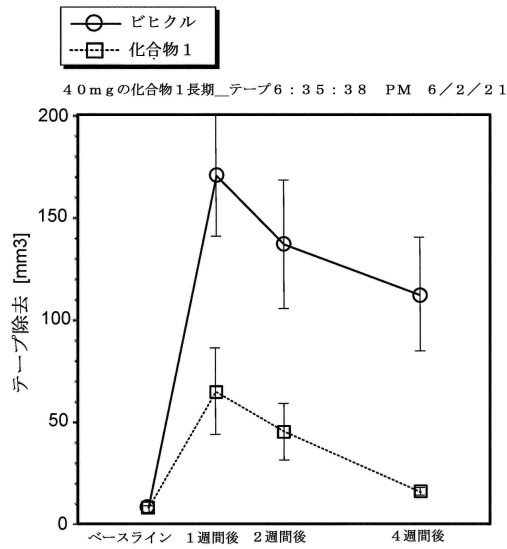
【図 8 B】



【図 8 C】



【図 8 D】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/74621

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/42, A61K 31/015 (2022.01)

ADD. A61K 31/41 (2022.01)

CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/42, A61K 31/015

ADD. A61K 31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | RAI et al. "Potent and Selective Inhibitors of Human Reticulocyte 12/15-Lipoxygenase as Anti-Stroke Therapies", J Med Chem. 2014 May 22; 57(10): 4035-4048, especially: pg 32, Table, Compound 7. | 1-2,4,8,22            |
| A         | PATANI et al. "Biososterism: A Rational Approach In Drug Design", Chem. Rev. 1996. 96, pp 3147-3176, especially: pg 3154, col 1, para 3.                                                          | 1-2,4,8,22            |
| A         | US 2016/0168137 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 16 June 2016 (16.06.2016), especially: para [0076] Compound 7.                                                                              | 1-2,4,8,22            |
| A         | PARK et al. "METABOLISM OF FLUORINE-CONTAINING DRUGS", Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001. 41: pp 443-70, especially: pg 443, para 2; pg 450, para 6.                                            | 1-2,4,8,22            |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2022

Date of mailing of the international search report

JAN 18 2023

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1460, Alexandria, Virginia 22313-1460

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/74621

**Box No. II . Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 9-21 and 23-25  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-2,4,8,22

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/74621

## -Box III - Lack of Unity-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-8 and 22 directed to a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein X1 is O; R1, R2 and R3 are halo; R4 is H; and R5 is C1 alkyl. It is believed that claims 1-2, 4, 8 and 22 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein X1 is O; R1 is CN, R2 and R3 are halo; R4 is H; and R5 is C1 alkyl (i.e. claims 1-2 and 4).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

## Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 2016/0168137 A1 to The General Hospital Corporation (hereinafter "General").

General teaches a compound of Formula (I); wherein X1 is O; R1 and R2 are halo; R4 is H; R5 is C1 alkyl (para [0075] Compound 7), but General does not teach wherein R3 is selected from halo, CN, C1-3 alkyl, C1-3 haloalkyl, C1-3 alkoxy, and C1-3 haloalkoxy. However, it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to know that replacement of a hydrogen atom with a fluorine atom is predicted to enhance the pharmacological profile of an existing agent, particularly on a phenyl ring (as evidenced by separately attached supporting document entitled "METABOLISM OF FLUORINE-CONTAINING DRUGS" by Park et al.; see pg 443, para 2. Fluorine substitution can also have a profound effect on drug disposition, in terms of distribution, drug clearance, route(s), and extent of drug metabolism (12). Such changes can be used constructively by medicinal chemists to improve both the safety and the efficacy of a drug; see also pg 450, para 6. The presence of the fluorine group in aromatic systems serves two purposes. First, the presence of fluorine per se can block oxidation at a specific position. Second, fluorine decreases the rate of reaction of the pi-system of the benzene ring with activated cytochrome P450(FeO)3+. Thus it would have been obvious to prepare the derivative of the compound of General wherein R3 is fluorine (halo) by routine experimentation in order to enhance the pharmacological profile of the compound for commercialization.

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Continuation of item 4: Claims 9-21 and 23-25 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |                  |         |         |       |
|---------|------------------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/4439(2006.01) | A 6 1 K | 31/4439 |       |
| A 6 1 K | 31/501(2006.01)  | A 6 1 K | 31/501  |       |
| A 6 1 K | 31/506(2006.01)  | A 6 1 K | 31/506  |       |
| A 6 1 K | 31/5377(2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 |       |
| A 6 1 P | 9/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/10    |       |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/10    |       |
| A 6 1 P | 3/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/04    |       |
| A 6 1 P | 11/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 11/06   |       |
| A 6 1 P | 13/12 (2006.01)  | A 6 1 P | 13/12   |       |
| A 6 1 P | 19/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 19/10   |       |
| A 6 1 P | 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/00   |       |
| A 6 1 P | 25/16 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/10    | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 25/28 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/16   |       |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/28   |       |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 35/00   |       |
| A 6 1 P | 9/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/00    |       |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/04    |       |
| A 6 1 P | 1/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 29/00   |       |
| A 6 1 P | 37/08 (2006.01)  | A 6 1 P | 1/04    |       |
| A 6 1 P | 11/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 37/08   |       |
| A 6 1 P | 19/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 11/02   |       |
| A 6 1 P | 19/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 19/06   |       |
| A 6 1 P | 21/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 19/02   |       |
| A 6 1 P | 17/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 21/00   |       |
| A 6 1 P | 17/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/00   |       |
| A 6 1 P | 11/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/06   |       |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 11/00   |       |
| A 6 1 P | 25/22 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 25/24 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/22   |       |
| A 6 1 P | 37/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/24   |       |
| A 6 1 P | 17/04 (2006.01)  | A 6 1 P | 37/06   |       |
| A 6 1 P | 19/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/04   |       |
| C 0 7 F | 9/653(2006.01)   | A 6 1 P | 19/00   |       |
|         |                  | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
|         |                  | C 0 7 F | 9/653   |       |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J  
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY  
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T  
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100153693

弁理士 岩田 耕一

(72)発明者 ファン レイエン, クラウス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 5 5, メドフォード, フェルズ アベニュー 6 7

(72)発明者 チェン, イ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, アパートメント 4 6, チャウ  
ンシー ストリート 8 エー

(72)発明者 ホルマン, セオドア

---

(72)発明者      アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 0 6 0, サンタクルーズ, ストックトン アベニュー 1 4 3  
                     ジョンソン, グラハム

(72)発明者      アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 0 3 2 6 9, サンバートン, レイクサイド ドライブ 3  
                     ハー, ロバート ジェイソン

                     アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 2 1 8 6, ブアヒーズビル, ニュー セーラム サウス ロード  
                     2 4 8

F ターム (参考)      4C086    AA01 AA02 AA03 BC69 BC73 DA34 GA07 GA08 GA09 GA12  
                                         MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA12 ZA16 ZA20 ZA34 ZA36 ZA45  
                                         ZA59 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13  
                                         ZB15 ZB26 ZC20 ZC35 ZC41  
                     4H050    AA01 AA03 AB20